

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

66

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Jacques BLANCHARD

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 28 Mars 1913, à Issoudun (Indre).

Présentée et soutenue publiquement le 26 MARS 1942 19

CONTRIBUTION CLINIQUE

A

L'ÉTUDE

DE LA FONCTION GRAISSEUSE

DU FOIE

Les enseignements de la réaction sulfo-phospho-vanillique

Président : M. TROISIER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcleux, 29

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques BLANCHARD

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 28 Mars 1913, à Issoudun (Indre).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

CONTRIBUTION CLINIQUE

A

L'ÉTUDE

DE LA FONCTION GRAISSEUSE

DU FOIE

Les enseignements de la réaction sulfo-phospho-vanillique

Président : M. TROISIER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcleux, 29

1942



STEFAN

tion sullo-phospho-vanillique

Président : M. TROISIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
25, Rue Darcieux, 25
1912

LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.	
Physiologie	Léon BINET.	
Physique médicale	STROHL.	
Chimie médicale	POLONOVSKI.	
Bactériologie	GASTINEL.	
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.	
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.	
Pathologie médicale	N...	
Pathologie chirurgicale	QUENU.	
Anatomie pathologique	LEROUX.	
Histologie	CHAMPY.	
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.	
Thérapeutique	AUBERTIN.	
Hygiène et médecine préventive	TANON.	
Médecine légale	DUVOIR.	
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LEVY-VALENSI.	
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.	
Clinique médicale	ABRAMI.	
	FIESSINGER.	
	HARVIER.	
	P.-VALLERY-RADOT.	
	CATHALA.	
	Robert DEBRE.	
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LAIGNEL-LAVASTINE	I
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.	1
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.	19
Clinique des maladies du système nerveux	CADENAT.	
Cliniques des maladies infectieuses	GOSSET.	3
Clinique chirurgicale	LENORMANT.	40
	MONDOR.	
Clinique ophtalmologique	VELTER.	70
Clinique urologique	CHEVASSU.	77
	COUVELAIRE.	
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.	80
	PORTES.	
Clinique gynécologique	MOCQUOT.	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.	
Clinique thérapeutique médicale	LOEPEF.	
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCC.	
Clinique propédeutique	M. VILLARET.	
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.	
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.	
Clinique de cardiologie	DONZELOT.	
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.	
Assistance Médico-sociale	N...	
	DOGNON.	116
	GIROUD.	117
	HAZARD.	
Professeurs sans chaire	JAYLE.	118
	JOANNON.	119
	OLIVIER.	120
	VERNE.	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirur-	HAGUENAU	Pathologie	médi-
	gicale.			cale.	
BARIETY	Pathologie	médi-	LACOMME	Obstétrique.	
	cale.		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie	médi-	LAVIER	Parasitologie.	
	cale.		LELONG	Pathologie	médi-
BESANÇON Justin.	Hydrologie.			cale.	
BONNET	Bactériologie		LEMAIRE	Pathologie	expéri-
BOULIN	Pathologie	médi-		mentale.	
	cale.		LENEGRE	Pathologie	médi-
BROUET	Pathologie	médi-		cale.	
	cale.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
BULLIARD	Histologie.		MARCHAL	Pathologie	médi-
CACHERA	Pathologie	médi-		cale.	
	cale.		MENEGAUX	Pathologie	chirur-
CORDIER	Anatomie.			gicale.	
COSTE	Pathologie	médi-	MOLLARET	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie	médi-
DELARUE	Anatomie	patholo-		cale.	
	gique.		PATEL	Pathologie	chirur-
DELAY	Pathologie	médi-		gicale.	
	cale.		PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirur-
DESGREZ (H.)	Physique.			gicale.	
DESOILLE	Médecine légale.		RENARD	Ophthalmologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RICHET	Physiologie.	
DOGNON	Physique.		SENEQUE	Pathologie	chirur-
FEVRE	Pathologie	chirur-		gicale.	
	gicale.		SICARD	Pathologie	chirur-
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirur-		gicale.	
	gicale.		SOULIE	Pathologie	médi-
GALLIARD	Parasitologie.			cale.	
GARCIN	Pathologie	médi-	SUREAU	Obstétrique.	
	cale.		TURPIN	Pathologie	médi-
Mlle GAUTHIER-				cale.	
VILLARS	Anatomie	patholo-	WILMOTH	Pathologie	chirur-
	gique.			gicale.	
DE GENNES	Pathologie	médi-			
	cale.				

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirur-	HUGUENIN	Anatomie	Patholo-
	gicale.			gique.	
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirur-	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.	
	gicale.		VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE		BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .	Clinique médicale.	d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TROISIER

Professeur de Clinique de la Tuberculose

Médecin de l'Hôpital Laennec

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E. CHABROL

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui m'a inspiré ce travail &
n'a cessé de me guider dans les
moindres détails de sa réalisation.*

*Hommage de respectueux et
fidèle attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR L. HOUDARD.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. PINARD.

(In memoriam.)

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR M. RENAUD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE E. CHABROL.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. DECOURT.

MONSIEUR LE DOCTEUR B. WEILL-HALLE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE CH. RICHEL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TROISIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. HAGUENAU.

INTRODUCTION

L'étude de la fonction graisseuse du foie a inspiré dans ces cinquante dernières années un nombre considérable de travaux expérimentaux et cliniques.

Pour l'éprouver au lit du malade, on a proposé des épreuves de surcharge comparables à la technique bien connue de l'hyperglycémie provoquée et s'inspirant des mêmes principes. On a étudié à l'état statique le chiffre des lipides totaux du sang, celui des phosphatides, des lécithines, du cholestérol libre et estérifié. On a cherché un enseignement dans une étude comparative des lipases quinino-résistantes et atoxylo-résistantes.

Il faut malheureusement le reconnaître: l'ensemble de ces recherches ont été décevantes: si l'on excepte l'élévation du cholestérol dans les ictères par obstruction, son abaissement dans les cirrhoses et les ictères avec hépatite dégénérative; lorsqu'on a noté au passage les variations possibles de certaines lipases au cours des affections hépato-biliaires, il ne reste guère de faits susceptibles d'être retenus par le clinicien.

C'est pour ces motifs que nous avons abordé ces délicats problèmes en utilisant une nouvelle technique de dosage, celle que notre Maître E. CHABROL et R. CHARONNAT ont préconisé en 1937 sous le nom de réaction sulfo-phospho-vanillique, pour mettre en évi-

dence les acides gras non saturés oléique et linoléique. Son exécution est simple et rapide; sa spécificité suffisante pour jeter une clarté nouvelle dans un domaine qui reste jusqu'à ce jour incomplètement défriché.

PREMIERE PARTIE

LA RÉACTION SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE A L'ÉTAT NORMAL

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE ET SPECIFICITE

En 1934, E. CHABROL, R. CHARONNAT et J. COTTET proposaient une nouvelle technique pour mettre en évidence l'acide cholalique: la réaction phospho-vanillique. Cette technique simple et précise, vise à écarter les effets du cholestérol et des acides gras. Quelques années plus tard, ils devaient montrer que l'on peut révéler ces dernières substances, en faisant précéder la réaction phospho-vanillique d'une action préalable de l'acide sulfurique concentré et, chose curieuse, au terme de ce traitement c'est l'acide cholalique qui s'ef-

face pour laisser la place à une réaction colorée, relevant des esters du cholestérol, des acides gras non saturés, oléique, linoléique, de certains alcools ou aldéhydes supérieurs. Tel est le principe de la réaction sulfo-phospho-vanillique dont E. CHABROL et R. CHARONNAT ont précisé la technique en 1937.

1. COMMENT PRATIQUER LA REACTION SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE

A) MATERIEL NECESSAIRE

Pour pratiquer la réaction, il suffit de disposer des éléments suivants :

- Acide sulfurique pur $D = 1,83-85^{\circ}$ Baumé.
- Acide orthophosphorique à 85 % 65° Baumé.
- Solution aqueuse de vanilline à 0,60 %.

(Pour préparer cette solution, mettre dans un ballon ordinaire 0,60 gr. de vanilline Poulenc et 100 cc. d'eau distillée; laisser au bain-marie bouillant jusqu'à dissolution complète de la vanilline. Cette solution incolore ne doit être gardée que quelques jours, car elle jaunit rapidement et devient alors inutilisable.)

- une pipette au 1/100.
- deux pipettes au 1/20.
- tubes à essai de 18 mm. de diamètre.
- une gamme d'étalons roses, en l'espèce le phosphate de cobalt ou rose Diazol Lumière N. 2. J.
- un comparateur: nous avons utilisé le comparateur d'Hewige utilisé par J. COTTET pour le dosage des sels biliaires et qui comprend une gamme d'étalons permettant le dosage (1).

(1) Cholalimètre Cogit.

B) TECHNIQUE DE LA REACTION

Cette réaction peut être pratiquée suivant la même technique dans les différents milieux de l'organisme: sérum, bile, exsudats, transsudats. « Prélever avec une pipette graduée au $1/100^{\circ}$, un dixième de centicube du liquide que l'on veut éprouver et le verser dans un tube à essai contenant 4 cc. 9 d'acide sulfurique pur; porter au bain-marie bouillant pendant dix minutes et faire ensuite refroidir sur un courant d'eau froide.

Mettre alors en présence de 3.9 centicube d'acide phosphorique, $1/10^{\circ}$ de cette solution sulfurique et additionner de un centicube de vanilline à 0,60 % recueillie à l'aide d'une pipette au $1/20^{\circ}$. Une teinte rose se développe progressivement. Il ne faut l'apprécier qu'à la dixième minute en se servant de la gamme d'étalons au phosphate de cobalt qu'E. CHAPROL, R. CHARONNAT et J. COTTET ont préconisée pour le dosage de l'acide cholalique.

La réaction rose persiste avec une égale intensité pendant vingt à trente minutes.

Deux remarques s'imposent à son propos:

a) On peut avoir à pratiquer cette réaction sur un liquide très pauvre en acides gras: on met alors une plus grande quantité de la solution acide sulfurique et liquide, soit 0 cc2, 0 cc. 4 en présence de 3 cc. 8, ou 3 cc. 6 d'acide phosphorique et l'on ajoute la quantité habituelle de vanilline.

b) On peut être gêné, pour apprécier la teinte rose lorsque le liquide examiné est riche en pigments biliaires: on met alors dans le comparateur, en face du tube étalon le pendant du liquide additionné d'acide sulfurique et d'acide phosphorique qui a été préparé pour la réaction mais auquel on ajoute un centicube d'eau distillée et non de vanilline.

C) COMMENT CALCULER LE TAUX DES ACIDES GRAS
NON SATURES DE LA REACTION
SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE

CHABROL et CHARONNAT expriment leurs chiffres en cholestérol ayant fixé une fois pour toutes les équivalences qu'il est aisé d'établir entre les solutions alcooliques plus ou moins diluées de cette substance et les numéros d'une gamme colorée. *L'unité sulfo-phospho-vanillique est ainsi conventionnellement la même que l'unité LIBERMANN-GRIGAUT : elle correspond à un gramme de cholestérol pur en dissolution dans 1000 centicubes d'alcool absolu.*

TENEUR D'UN MILIEU EN UNITES S. P. V.
SUIVANT LA QUANTITE DE LIQUIDE UTILISE POUR LA REACTION

N° des tubes de la gamme étalon	0,1 centicube de liquide	0,2 centicube de liquide	0,4 centicube de liquide
10	20 unités	10 unités	5 unités
9	17,5 —	8,75 —	4,37 —
8,5	15 —	7,50 —	3,75 —
8	12,5 —	6,25 —	3,12 —
7	11 —	5,50 —	2,75 —
6,5	10 —	5 —	2,50 —
6	8,75 —	4,37 —	2,18 —
5	7,50 —	3,75 —	1,87 —
4	6,25 —	3,12 —	1,56 —
3,5	5 —	2,50 —	1,25 —
3	3,5 —	1,75 —	0,87 —

2. LA SPECIFICITE DE LA REACTION SULFO-
PHOSPHO-VANILLIQUE.

Nous nous sommes demandés quels étaient exactement les principes dosés par cette réaction.

A) *En premier lieu, nous avons précisé les rapports avec la réaction phospho-vanillique qui met en évidence l'acide cholalique* (E. CHABROL, CHARONNAT, COTTET).

On sait que les chimistes isolent sous l'étiquette « sels biliaires », des substances fort bien définies in vitro dans la bile, mais que nos méthodes biologiques ont été jusqu'à ce jour impuissantes à révéler dans le sang. Nous ne pouvons individualiser que le noyau fondamental des sels biliaires: l'acide cholalique.

Or, l'acide cholalique n'est pas directement en jeu dans la réaction qui nous intéresse: il ne la donne pas in vitro: d'autre part, ses chiffres in vivo ne sont pas proportionnés à ceux que fournit la réaction S.P.V.

Si l'acide cholalique est hors de cause, ne s'agirait-il pas du sel biliaire dont la structure est aujourd'hui bien définie et auquel la thérapeutique fait souvent appel depuis quelques années, sous le nom de déhydrocholate de soude ? Nous avons éprouvé ce dernier sous ses deux formes spécialisées: le Dycholium et le Décholin: ni l'une, ni l'autre ne nous ont donné la réaction S. P. V.

Nous ignorons comment cette dernière se comporte vis-à-vis de l'acide désoxycholique, n'ayant pu disposer de cette substance à l'état rigoureusement pur.

B) *Les pigments biliaires.*

Au cours des ictères par obstruction du cholédoque, il existe généralement un parallélisme assez étroit entre le degré de la jaunisse et le taux de la réaction S. P. V. Devons-nous en conclure que cette réaction reflète indirectement la bilirubine ? En aucune façon: nous n'avons jamais pu l'obtenir in vitro en partant de la bilirubine de Merck; d'autre part, comme nous le verrons plus loin, elle donne des chiffres remarquable-

ment faibles dans les hépatites dégénératives de l'ictère grave, qui s'accompagnent cependant d'une cholestémie pigmentaire très prononcée.

C) *Le cholestérol.*

Nous avons établi notre gamme d'étalons S. P. V. en partant du cholestérol; il n'est pas douteux que le cholestérol et les substances dosées par la réaction S. P. V. sont dans une même dépendance au cours des maladies de la nutrition et suivent généralement une marche parallèle dans les ictères par obstruction. Cependant, on est loin de constater entre les deux réactions un parallélisme rigoureux.

Il n'est pas rare, dans les ictères lithiasiques, d'observer une réaction S. P. V. très marquée, indice d'une quantité d'acides gras importante, alors que la réaction de Grigaut-Libermann donne des chiffres sensiblement normaux. Il est constant de noter sur les billes de cholecystostomie, dans la première semaine du drainage, une réaction S. P. V. complètement négative eu égard des belles teintes vert émeraude du Libermann-Grigaut.

D) *Les acides gras* sont-ils exclusivement à l'origine de la réaction qui nous intéresse aujourd'hui ?

Chez plusieurs de nos malades, nous avons pu, grâce au concours de J. HARISPE, confronter les résultats obtenus par la méthode pondérale de Laudat avec ceux que nous donnait la réaction S. P. V. Plusieurs fois le parallélisme fut tel que nous eûmes un instant l'espoir d'aborder sous un angle nouveau, par une technique simple et rapide, l'étude fort laborieuse jusqu'à ce jour, des lipides totaux du sang.

A la vérité, l'expérience nous a bien vite montré la complexité du problème, en nous faisant souligner

de nombreuses divergences. C'est ainsi qu'une même bile duodénale nous a donné comparativement:

Lipides totaux Laudat: 0,43.

Cholestérol: 0,14.

Réaction S. P. V.: 0.

E) Si cette réaction est totalement négative en présence de l'acide cholalique, peu appréciable en présence du cholestérol, elle est *remarquablement sensible vis-à-vis des acides gras non saturés: oléique et linoléique*. Nous l'avons éprouvé avec plusieurs huiles différentes: huile d'olives, huile de croton, huile d'amandes douces, huile de ricin et aussi avec plusieurs échantillons de vitamine A. On peut diluer toutes ces substances au dix millième ou au vingt millième: la réaction sulfo-phospho-vanillique donne encore des teintes très appréciables. Il suffit d'ailleurs de placer côte-à-côte, dans un même tableau, la moyenne des chiffres du Libermann-Grigaut et la moyenne des unités S. P. V. exprimées en cholestérol, pour reconnaître la marge considérable qui revient aux substances dont nous avons entrepris le dosage.

	Réaction S. P. V.	Réaction de Libermann et Grigaut
	unités	unités
Sérum d'un sujet normal ..	8	1,60
Sérum d'une obstruction can- céreuse du cholédoque	35	3
Sérum d'un ictère infectieux épidémique	11	1,50
Sérum d'un ictère hémolyti- que	5,50	0,68
Sérum d'un ictère grave avec hépatite dégénérative	3,50	0,50

Bile duodénale normale jaune d'or	27,50	0,31
Bile de cholécystostomie ..		
(1 ^{re} semaine)	0	0,45
(6 ^e semaine)	5,50	0,60
Bile vésiculaire d'obstruction cholédocienne	75	1,87
Bile blanche de cholécystostomie	0	0,50

Nous avons jugé intéressant d'utiliser cette réaction qui met au premier plan les acides gras non saturés parce qu'elle fournit des données nouvelles, parce qu'elle est simple, rapide, parce qu'elle apporte des résultats intéressants pour le clinicien.

CHAPITRE II

LE TAUX DES ACIDES GRAS S. P. V. DANS LE SANG

SES VARIATIONS PHISIOLOGIQUES

D'une étude portant sur un grand nombre de sujets apparemment sains, étudiés dans les mêmes conditions (sang veineux prélevé par ponction des veines du pli du coude, le matin à jeûn) nous avons conclu que le taux des acides gras S. P. V. du sang oscillait chez l'individu normal entre 5 et 8 unités, qu'il s'agisse du sérum ou du plasma. Les chiffres sont beaucoup plus faibles dans les hématies déplasmatisées. Nous opérons en pratique sur le sérum sanguin.

Il nous a paru intéressant de rechercher si la réaction subissait des variations physiologiques, dues à l'alimentation, à l'état gravidique, à l'âge du sujet.

A. INFLUENCE ALIMENTAIRE.

Chez l'homme, le taux de la réaction S. P. V. est dans une certaine mesure sous la dépendance de l'alimentation.

Nos chiffres les plus faibles — 3 à 4 unités — concernent des sujets en état de dénutrition accusée, alors que les gros mangeurs, les obèses, les gouteux,

et en général tous les sujets que les vieux cliniciens groupaient avec BOUCHARD sous l'épithète de « maladies de la nutrition » donnent en moyenne 10 à 15 unités dans leur sérum sanguin.

Peut-on faire varier la réaction chez un même sujet sous l'effet d'un repas riche en graisses ? Nous l'avons tenté bien des fois: tel de nos sujets, apparemment normal, vit son taux d'acides gras s'élever de 5,50 unités S. P. V. à 6,25 unités S. P. V. une heure après l'absorption de 50 grammes de graisses et de 60 grammes de beurre; tel autre cirrhotique qui absorbe chaque jour, pendant près d'une semaine, 90 grammes d'huile d'amandes, vit son taux d'acides gras rester immuable: nous pourrions multiplier les exemples. Qu'il nous suffise de dire que ces hyperlipidémies provoquées sont inconstantes et qu'un facteur individuel ou morbide semble régler l'aptitude de l'organisme à réagir.

Cependant, le taux des acides gras est d'autant plus élevé pour une espèce animale que son régime est riche en matière grasses. Au cours de notre expérimentation, nous avons pratiqué de nombreux dosages chez le *chien* en différents territoires veineux: le taux des acides gras de cet animal oscille entre 8,75 et 12 unités, un peu plus fort que celui de l'homme.

Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir étudier le sérum de 9 *chevaux* de l'Institut Pasteur: dans cette espèce herbivore, le chiffre le plus élevé était de 5,50 le plus bas de 3,12: la moyenne 4,2 unités S. P. V. est sensiblement inférieure à celle que l'on trouve dans l'espèce humaine.

B. ETAT GRAVIDIQUE.

Les chiffres normaux sont largement dépassés au cours de la grossesse. Dans les derniers mois de la ges-

tation, le taux des acides gras s'élève progressivement. Chez dix femmes, étudiées du point de vue biologique dans les jours qui précèdent l'accouchement, les chiffres étaient supérieurs à 10 unités; ils atteignirent même 28,75 et 40 unités S. P. V.; la moyenne était de l'ordre de 22 unités.

Nous avons pu doser la teneur en acides gras du sang recueilli à l'extrémité placentaire du cordon ombilical sectionné avant la délivrance: le sérum examiné répondait au sang de la veine ombilicale qui relie le placenta au fœtus: le chiffre d'acides gras le plus élevé fut de 17,5, le plus faible de 1,75, la moyenne de 6,70. Les variations étaient assez étroitement en rapport avec celles du sang maternel : on peut écrire en règle générale que le sang de la femme enceinte est plus riche en acides gras et en cholestérol que le sang du fœtus; il est par contre plus pauvre en pigments et acide cholalique.

Numéros	Taux des acides gras du sang du cordon ombilical	Taux des acides gras du sang maternel
7	4,37	17,5
8	6,25	12,5
13	12,5	28,75
14	17,5	40
15	7,5	26,25
16	6,25	17,5
24	1,75	10
25	3,75	17,5
26	7,5	28,75
31	4,37	11,75

Le placenta humain ne semble pas avoir la même

perméabilité pour les lipides que pour les principes biliaires du sang.

C. L'AGE.

Si nous n'avons pas trouvé de variations chez l'adolescent, l'adulte ni le vieillard normal, nous avons noté un taux d'acides gras assez faible chez le nourrisson. Quel que soit le mode du prélèvement (ponction des sinus ou ventouses scarifiées) le chiffre est le même et oscille autour de 5 unités, sensiblement le même durant les premiers jours de la vie qu'à l'heure de l'accouchement.

Après avoir indiqué les variations physiologiques du taux des acides gras que révèle la réaction sulfo-phospho-vanillique, il n'est pas sans intérêt de placer les résultats de cette réaction en regard des chiffres des différents lipides qui ont été dosés dans ces dernières années.

	Sang total	Plasma et Sérum variations normales selon l'alimentation	Moyennes	Globules
Lipides S. P. V.	5 à 8	5 à 9		moins de 5
Lipides Laudat	très variable		5,5-10	
Savons			4	
Lécithines (lipides phosphorés)	3	1,15 à 2	1,4	
Cholestérol total	1,55	1,50 à 1,80	1,8	1,5
Cholestérol libre	0,50		0,4	
Cholestérol estérifié	1		1,20	

2. LE TAUX DES ACIDES GRAS SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUES DANS LES LIQUIDES HUMORAUX

A: URINES

La réaction S. P. V. ne nous a jamais permis de déceler des acides gras dans les urines, pas plus à l'état normal qu'à l'état pathologique.

B: BILE

C'est vers l'émonctoire du foie que s'orientent les acides gras non saturés et, pour qui veut étudier le métabolisme des lipides dans l'organisme, il est indispensable d'interroger la cellule hépatique à ses deux pôles: le pôle sanguin et le pôle biliaire.

Si les résultats de l'examen sanguin sont les plus satisfaisants pour l'esprit, grâce à la constante des chiffres qu'ils nous donnent, ce n'est pas une raison pour méconnaître les précieux enseignements du tubage duodénal et de la cholecystostomie.

1°) *Bile choledocienne.*

Nous ne nous dissimulons pas les causes d'erreur qui sont inhérentes aux prélèvements de la sonde d'Einhorn : les dilutions que peuvent entraîner de multiples sécrétions digestives : salivaire, gastrique, pancréatique, intestinale, les débâcles intermittentes du réservoir annexe qui se libère assez souvent d'une partie de son contenu, dès la pénétration de l'olive dans la cavité duodénale avant toute injection de sulfate de magnésie. Il ne ressort pas moins des constatations intéressantes de nos nombreux dosages.

Notre statistique de tubages concerne des sujets normaux, indemnes de toute tare digestive ou hépatique, quelques malades présentant des troubles neuro-végétatifs et chez lesquels on notait une cholémie pigmentaire légèrement supérieure à la normale, plusieurs cholémiques familiaux du type Gilbert; dans aucune de ces observations le taux des lipides renfermé dans le sang ne dépassait les limites physiologiques. Nous avons fait subir l'épreuve d'Einhorn aux douze sujets qui figurent dans le tableau ci-après. Il apparaît, dès la première lecture, que les chiffres duodénaux sont sensiblement différents de ceux que donne le sérum sanguin; d'autre part, le désaccord s'accuse pour qui compare le taux des lipides S. P. V. aux taux des lipoïdes que dose la réaction de Libermann-Grigaut.

La bile de nos malades renfermait les chiffres extrêmes de 11 unités et 55 unités S. P. V.: il s'agissait dans le premier cas (obs. 460) d'une jeune femme souffrant d'une réaction vésiculaire imputable à une dystonie neuro-végétative; dans le second d'un cholémique familial (343) dont la bile, il est vrai, était deux fois plus riche en pigments. Entre ces chiffres extrêmes *la moyenne des observations recueillies, oscille autour de 20 à 25 unités S. P. V.*

La bile B se présente avec un taux d'acides gras légèrement supérieur, sans nous donner des variations aussi considérables que celles des autres principes biliaires: 11,25 et 87,5: ces chiffres extrêmes concernent respectivement un sujet normal qui accusait dans ses antécédents la notion d'un ictère catarrhal et un cholémique familial, celui-là même que nous venons de mentionner: la moyenne s'inscrit autour de 30 unités S. P. V.

Il existe, chez le sujet normal, et chez les cholémiques discrets, un *taux de lipides quatre fois plus*

élevé dans la bile que dans le milieu sanguin; or ce sont des chiffres totalement inverses que fournit l'étude du métabolisme du cholestérol: ce lipide est trois à quatre fois plus abondant en territoire sanguin (1,60 unité) qu'en territoire biliaire (0,35 à 0,70).

BILE RECUEILLIE PAR TUBAGE DUODENAL
CHEZ LES SUJETS NORMAUX ET NON ICTERIQUES

N° de l'observ.		Lipides unités p. 1.000 cc.		Acide cholalique en grammes pour 1.000 cc.	Pigments en grammes pour 1.000 cc.
		Réaction sulfo-phospho vanillique	Réaction de Grigaut		
343	Bile A	55	0,17	2	1
	— B	87,5	0,68	4	1
401	— A	27,5	0,31	0,8	1,5
	— B	62,5	1,36	16	2,5
526	— A	25	0,28	1,6	0,5
	— B	40	0,28	3,6	1
342	— A	21,87	0,7	2	1
	— B	37,5	0,75	7	0,7
341	— A	18,75	0,10	1,5	0,5
	— B	31,25	0,25	3	1
374	— A	20	0,20	0,60	0,55
	— B	25	0,25	0,80	?
190	— A	35	0,20	3,25	0,6
167	— A	25	0,30	2,8	0,55
394	— B	22	0,75	0,55	3,2
175	— B	11,25	1,64	12	3,33
213	— A	12,5	0,75	1,6	1
466	— A	11	0,53	8	0,55

Nous avons pu étudier pendant plusieurs années la bile d'une malade soumise au drainage de la cholécystostomie: il s'agissait d'une cholémique qui avait été drainée à la suite de multiples crises douloureuses siégeant dans la région vésiculaire: l'intervention avait montré l'absence complète de calculins et de lésions inflammatoires. L'abouchement de la vésicule à la peau, mit un terme aux accès, mais voilà près de cinq ans que cette malade ne peut plus vivre sans sa sonde: les crises réapparaissent, aussi violentes que par le passé, dès que l'on supprime la soupape de sûreté.

BILE HUMAINE RECUEILLIE PAR FISTULE VESICULAIRE
DEPUIS CINQ ANNEES

Date	Taux des lipides		Acide cholalique en grammes pour 1000 cc.
	S. P. V.	Libermann- Grigaut	
Nov. 37	8,75	0,60	8
Janv. 38	11	0,93	11
Mai 38	10	0,78	3,5
Juin 38	8,75	0,76	4,8
Mai 39	12,5	0,93	9
Oct. 40	20	1,24	8

Il convient de noter que pour l'ensemble des examens, le taux des acides gras S. P. V. est moins élevé sur cette bile recueillie par fistule que sur les biles prélevées en territoire duodénal au moyen de la sonde d'Einhorn. Il ne faut pas s'en étonner si l'on veut

bien tenir compte de la rupture partielle qu'a subie chez cette malade le cycle entéro-hépatique des acides gras. Remarquons toutefois que le chiffre du cholestérol est assez fort et le taux de l'acide cholalique relativement élevé.

En regard de ces chiffres concernant les acides gras non saturés de la réaction S. P. V., il n'est pas sans intérêt de placer un autre tableau où figurent les dosages de cholestérol, de licithine, de graisses et savons; les chiffres que nous venons de rapporter méritent de prendre place aux côtés de ces anciennes statistiques, car ils individualisent des principes lipoïdiques jusqu'à ce jour indosés.

BILE HUMAINE RECUEILLIE PAR CHOLECYSTOSTOMIE

	JACOBSON	ROBSON	HAMMARSTEIN	BONANNI	TREMOLIERES	
					régime hôpital	régime spécial
Cholestérol	0,35	0,45	1,6	0,89 à 1,65	0,30	0,30
Lécithine .	0,05	»	0,57	0,47 à 0,58	1 gr.	1 gr. 50
Graisses . .	1,5	0,12	0,95	0,82 à 0,97		
Savons ...	»	0,99	1,36	0,25 à 1,36		

2. Bile vésiculaire.

Au cours de différentes vérifications anatomiques

pratiquées au hasard des autopsies chez des sujets dont le foie semblait indemne, nous avons prélevé par ponction la bile vésiculaire; nous pensions découvrir un taux de substances lipidiques fort élevé dans le liquide noir et visqueux qu'elle représentait; il n'en fut rien; nous pûmes même constater que, si les cholecystes étaient des remarquables foyers de concentration pour les pigments et les sels biliaires, ils ne semblaient pas exercer la même fonction vis-à-vis des lipides dosés par la réaction S. P. V., pas plus que vis-à-vis des lipoïdes de la réaction de Libermann et Grigaut.

Les chiffres que nous avons obtenus, correspondaient à des *taux de 20 à 40 unités S. P. V. au litre de bile*: ce sont là des taux sensiblement comparables à ceux que nous ont donnés les biles recueillies par tubage duodénal chez les sujets normaux : nous ne multiplierons pas les exemples: voici trois cas qui reflètent l'ensemble de nos constatations.

N° d'observation	Taux des lipides S.P.V.	Taux du cholestérol	Taux d'acide cholalique
607	40	1,66	28
679	25	1,15	12
647	20	0,96	16

Il est intéressant de comparer à nos chiffres ceux qu'ont publiés à l'étranger différents observateurs.

Les substances qu'ils dosaient et leurs techniques étaient différentes; c'est peut-être pour ce motif que nous avons trouvé un taux de cholestérol notablement inférieur à celui relaté par HAMMARSTEN et TAGLE.

TENEUR DE LA BILE VESICULAIRE HUMAINE EN CORPS GRAS

	FRERICH	GORUP	TRIFANOWSKY	HAMMARSTEN	TAGLE
Cholestérol	11,8	47,3	2,5	8,7	8,63
Lécithine ..				1,41	10,69
Graisses ..			5,2	1,50	
Savons			8,2	10,58	

C. LIQUIDE CEPHALO-RACIDIEN.

La perméabilité de la paroi méningée aux acides gras est sensiblement nulle. Dans nos différents examens de liquide céphalo-rachidien, nous avons toujours constaté l'absence d'acides gras décelables par la réaction sulfo-phospho-vanillique chez le sujet normal.

Cette absence est constante, quelles que soient les augmentations qui surviennent dans la teneur du sang en lipides.

Nous avons également pratiqué notre réaction au cours de diverses affections cérébrales: méningo-encéphalite syphilitique, méningite tuberculeuse, ramollissement cérébral. Si certains observateurs (GERMAIN et BABIN) ont trouvé le taux du cholestérol élevé dans les produits de désintégration du névraxe, nous n'avons pu déceler d'acide gras, ni mettre en évidence une cholesterolorachie appréciable dans le liquide de la ponction lombaire.

DEUXIEME PARTIE

LA RÉACTION SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE APPLIQUÉE A LA PATHOLOGIE HÉPATO-BILIAIRE

L'étude que nous avons poursuivie sur les variations de la réaction S. P. V. en pathologie hépato-biliaire, a porté principalement sur les ictères et les cirrhoses. Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir étudier un grand nombre d'ictères dans le service de notre maître le Professeur agrégé E. CHABROL, service de médecine générale particulièrement orienté vers la pathologie du foie.

La statistique que nous rapportons ici, rassemble une série d'observations recueillies depuis lors par nous-mêmes : elle confirme la statistique que nous avons établie il y a quelques années avec MM. CHABROL et CHARONNAT.

Les différents tests biliaires éprouvés quotidiennement dans le service du Professeur agrégé E. CHABROL ont été fidèlement notés dans toutes les observations qui suivent. Nous croyons utile, au début de cette étu-

de, de les rappeler très sommairement: les variations de la cholémie pigmentaire ont été appréciées par le procédé colorimétrique pour les ictères intenses et par la méthode de la diazo-réaction limite de CHABROL, CHARONNAT et BUSSON pour les ictères légers: on sait qu'à l'état normal le taux des pigments biliaires sanguins oscille entre 15 et 20 milligrammes suivant cette technique.

L'acide cholalique a été dosé par la réaction phospho-vanillique: cette réaction se montre négative dans le sérum des sujets normaux et chez les sujets indemnes de toute affection hépatique ou hépato-biliaire; elle permet d'apprécier des doses d'acide cholalique de un centigramme par litre.

Enfin le classique procédé de Libermann-Grigaut a été utilisé pour fixer la teneur en cholestérol du sérum sanguin et de la bile.

CHAPITRE PREMIER

LA REACTION SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE CHEZ LES ICTERIQUES

Nous envisagerons successivement au cours de cette étude:

1°) *Les grands ictères cholostatiques par obstruction de la voie biliaire principale, dont le type est représenté par le cancer du pancréas et le calcul du cholédoque.*

2°) *Les ictères catarrhaux et les ictères infectieux bénins épidémiques, dont nous rapprochons l'ictère spirochétosique.*

3°) *L'ictère hémolytique avec grosse rate.*

4°) *Les ictères des cirrhoses et les hépatites dégénératives tendant vers l'ictère grave.*

I. — LES ICTERES PAR OBSTRUCTION

CHOLEDOCIENNE.

A. ETUDE DES LIPIDES SANGUINS

Nous avons observé 36 malades atteints d'ictère par rétention, relevant d'un obstacle sur la voie biliaire principale.

Ils se répartissent ainsi:

Cancer du pancréas: 16.

Pancréatite ictérigène: 1.

Cancer des voies biliaires: 1.

Métastases cancéreuses: 3.

Calcul du choledoque: 15.

Etudions en détail chaque groupe.

1°) *Cancer du pancréas.*

Nous avons observé 16 cas de cancer du pancréas qui nous ont permis de faire un total de 25 dosages, et dont le diagnostic a été étayé par des constatations cliniques et anatomiques.

C'est au cours de cette affection que la réaction S. P. V. nous donne les chiffres les plus élevés dans le sérum sanguin. Evaluée en cholestérol, la coloration

obtenue répond à des teneurs moyennes de l'ordre de 16 à 40 unités.

Le chiffre de 16 est dépassé 21 fois sur 25 dans notre statistique où nous relevons comme exception le chiffre de 6,25 au début d'une dégénérescence maligne survenue chez un cirrhotique et les chiffres de 10 et 12,5 dans trois observations. Ce n'était là, à la vérité, que des chiffres enregistrés au début de l'ictère car s'il est intéressant de noter, dans l'ensemble, le taux élevé de lipides S. P. V., il ne l'est pas moins de suivre, dans la suite la courbe évolutive de la réaction. Nous ne saurions trop insister sur la nécessité d'examens biologiques répétés chez un même malade. Il ne faut pas se contenter d'un dosage pour affirmer le diagnostic: *d'est la marche croissante ou décroissante du phénomène qu'il faut savoir interpréter.*

Au cours de l'obstruction progressive des voies biliaires par la glande pancréatique hypertrophiée, la réaction S. P. V. met en évidence des chiffres de plus en plus élevés et cela, quel que soit le degré de la dénutrition ou du régime alimentaire.

Tel malade (M. F..., obs. n° 109) dont la cholémie pigmentaire de 0,85 gr. est bien en accord avec la jaunisse, présente un sérum sanguin déjà très riche en acides gras, puisque la R. S. P. V. y décèle 20 unités en regard d'un cholestérol normal à 1,66. La temporisation de l'acte chirurgical permet à l'ictère de s'accroître et l'on assiste à une ascension progressive des lipides S. P. V., qui atteint, au quatrième mois, le chiffre maximum de 40. Il convient de remarquer dans cette observation, que le taux des acides gras s'est élevé plus précocement que celui du cholestérol; il en est souvent ainsi.

Tel autre (obs. n° 43) présente un ictère généralisé mais encore léger (0,20 de pigments). Son taux d'acides gras est faible à 6,25 et l'on est tenté au pre-

ICTERES PAR RETENTION

CANCERS

N°	Diagnostic	Date	Lipides S. P. V.	Cholestérol en grammes	Sels biliaires en milligrammes	Pigments biliaires
11	Cancer Pancréas 40 ^e jour ictère	5-4-38	17,5	3,75	72	0,66
23	Cancer Pancréas 2 ^e mois ictère	1-5-37	10	3	96	1
27	Cancer Pancréas 6 ^e semaine ictère	4-5-37	10	3,75	120	0,66
41	Cancer Pancréas 15 ^e jour ictère	24-5-38	20	1,5	56	0,62
43	Cancer Pancréas 7 ^e jour ictère	26-5-38	6,25	1,66	48	0,20
54	14 ^e jour ictère	2-6-38	17,5	2,50	48	0,80
109	Cancer Pancréas 30 ^e jour ictère	9-7-38	20	1,66	64	0,85
124		20-7-38	25	1,07	64	1,35
140		3-8-38	35	1,87	88	1,50
154		23-9-38	40	3	96	1,75
214	Cancer Pancréas 2 ^e mois ictère	18-11-38	35	3,5	112	0,80
350	Cancer Pancréas 6 ^e mois ictère	23-12-37	35	3,75	64	0,71
359		28-12-37	40	4	64	0,80
376		7-1-38	25	3,5	56	0,85
384	Cancer Pancréas 6 ^e sem. ictère	39	20	1,87	72	0,33
495	Cancer Pancréas	1-11-39	20	2,14	96	0,50
597	Cancer Pancréas 3 ^e mois ictère	11-1-40	20	3	56	1,15
622	Cancer Pancréas	2-3-40	35	3,5	112	1,12
721	Cancer Pancréas	29-3-40	25	3,5	192	0,72
		16-4-40	25	3,75	96	1,50
811	Cancer Pancréas	10-7-40	31	2,50	72	0,75
892	Cancer Pancréas 3 ^e mois ictère	16-11-40	30	3,5	112	0,75
974	Cancer Pancréas 2 ^e mois ictère	2-4-41	12,5	2,5	96	1,12
999		28-4-41	37,5	3,75	80	0,90
1.010		5-5-41	27,5	3,50	104	0,90
532	Cancer cholédocien	30-11-39	17,5	1,24	48	0,25
228	Cancer du foie secondaire à Cancer du sein	4-12-38	6,25	1,24	32	0,10
238		19-12-38	12,5	1,15	114	0,16
249		28-12-38	11	1,07	114	0,20
322	Cancer secondaire du foie	13-3-39	12,5		28	
365	Cancer secondaire du foie	3-11-38	12,5	2,14	80	1,6
407		24-11-38	20	3	104	2
501		14-3-38	20	3	96	2

mier abord de le rapporter à une altération de la glande hépatique qui existe manifestement; mais voici que sept jours plus tard, un nouvel examen révèle un taux de lipides atteignant 17,5 unités. L'opération confirme le diagnostic de cancer du pancréas.

Il est légitime de penser qu'à la phase ultime du cancer du pancréas non opéré, il peut survenir une diminution du taux des acides gras, assez comparable à celle que l'on observe dans le domaine des sels biliaires (J. COTTET). Nos deux observations n° 376 et 1.010 plaident en ce sens, mais nous ne saurions nous prononcer sur elles seules. Dans l'ensemble, on ne peut que tracer un parallèle étroit entre la chronicité de l'ictère par obstruction et l'élévation des acides gras S. P. V.: ce dernier test traduit plus précocement que les autres, la rétention biliaire.

2° *Pancréatite ictérigène.*

Des transformations malignes du pancréas, nous rapprocherons un cas de pancréatite ictérigène. Il s'agissait d'une femme atteinte d'un ictère intense et fébrile, qui, dans les années précédentes avait présenté plusieurs poussées de jaunisse. Nous avons posé le diagnostic d'obstruction choledocienne sur la foi de l'examen suivant: lipides S. P. V. du sang 17,5 — cholestérol 2,14 — pigments 0,25. L'opération pratiquée par le Docteur BERGERET souligna l'absence des calculs et révéla un gros pancréas dur; une cholecystostomie permit d'obtenir à la fois la disparition de l'ictère et la rétrocession des signes humoraux. Trois mois plus tard, le taux des lipides S. P. V. ne dépassait pas 11 unités; un an après l'intervention, il oscillait autour de 7,5 unités, chiffre sensiblement normal; la cholalémie se chiffrait par 1,85 et la cholémie pigmentaire par 0,050.

3°) *Néoplasme des voies biliaires et métastases cancéreuses hépatiques et biliaires.*

Un cas de cancer du canal cholédoque (obs. n° 532) nous a donné des résultats très voisins de ceux du cancer pancréatique. Le taux de 17,5 allait de pair avec la rétention pigmento-cholalique très importante ; par contre le chiffre du cholestérol était assez bas à 1,24.

Trois cas de cancer secondaire du foie qui furent le prétexte de 7 examens, nous ont permis d'enregistrer des taux d'acides gras S. P. V. supérieurs à la normale, mais un peu moins élevés que dans le cancer pancréatique.

On ne saurait s'en étonner car, *au cours de semblables métastases, l'altération de la glande hépatique est susceptible de retentir sur le métabolisme des acides gras.*

4°) *Lithiase cholédocienne.*

Nous avons pu observer un assez grand nombre de lithiases cholédociennes (21 examens sur un ensemble de 17 malades).

Que peut-on conclure des chiffres globaux ?

Ces 21 examens groupent des résultats compris entre 12,5 et 40 unités. Si l'on excepte un cas étudié après intervention (702) et un cas sans ictère apparent (915), le taux de 17 unités est dépassé 15 fois. Chez un malade nous avons relevé le chiffre très élevé de 40, mais l'opération mit en évidence, non seulement une vésicule bourrée de calculs, véritable fraie de grenouille, obstruant les voies d'excrétion biliaire, mais encore une glande pancréatique hypertrophiée et indurée. Bien que l'examen biopsique n'ait pas été pratiqué, nous avons quelques raisons de conclure à la

ICTERES PAR RETENTION

LITHIASSE BILIAIRE

N°	Diagnostic	Date	Lipides S. P. V.	Cholestérol en grammes	Sels biliaires en milligrammes	Pigments biliaires en gr.
220	Lithiasse cholédocienne ictère 80 ^e jour	20-10-37	14	3,33	88	1,33
351	Lithiasse cholédocienne 30 ^e jour	24-12-37	17,5	2	72	0,85
371		3-1-38	22	2,5	96	0,85
416	Lithiasse cholédocienne	26-1-38	12,5	2,14	24	0,20
476	Lithiasse cholédocienne	1-3-39	20	2,5	96	1,6
505	Lithiasse cholédocienne 120 ^e jour	15-3-38	12,5	1,66	96	0,33
537	Lithiasse cholédocienne 4 ^e jour	19-4-38	12,5	2,14	96	0,28
602	Lithiasse cholédocienne 18 ^e jour	18-1-40	25	2,5	traces	0,90
625	opéré Bergeret 40 ^e jour	2-2-40	22	3,25	0	0,90
605	Hydrocholécyste opéré Bergeret	19-1-40	20	2,25	20	0,50
702		12-4-40	12,5	2,14	24	0,032
801	Lithiasse 15 ^e jour	26-7-40	27,5	3,75	40	0,23
835	Lithiasse + néo opéré Cadenat lendemain intervention	16-9-40	40	2,75	32	1,12
		18-9-40	34	1,87	48	1
915	Lithiasse cholédocienne appréciable radio sans ictère	23-12-40	12,5	1,66	24	0,036
922	Lithiasse cholédocienne 3 ^e mois ictère	31-12-40	20	1,87	48	0,45
959	Lithiasse 2 ^e mois ictère opéré Bergeret	5-2-41	20			0,70
963	Lithiasse avec expulsion de calculs	26-3-41	20		traces	0,22
966	Lithiasse 2 ^e mois ictère	31-3-41	23,5	1,87	40	0,32
995	Cholécystectomie en 1940 pour lithiasse	26-4-41	17,5	2,14	24	0,18
772	Lithiasse cholédocienne	27-6-40	17,5	3,5	32	0,37
776	opérée..	3-7-40	20	3	40	0,75
806		8-8-40	20	1,87	24	0,038
1017		14-4-41	15	1,50		0,34

coexistence probable de la lithiase et du néoplasme pancréatique.

Ce sont donc des chiffres élevés que nous avons constaté dans l'ensemble, chiffres accrus, mais plus faibles cependant que dans les dégénérescences malignes du pancréas.

Au cours de l'évolution, la R. S. P. V. s'élève en même temps que s'accroissent les signes cliniques : témoin le cas n° 351 qui, après 30 jours d'ictère, nous donna le taux de 17,5 et après 40 jours celui de 22. Les lipides s'abaissent progressivement après l'intervention, lorsque le chirurgien a libéré les voies biliaires: leur chute est plus ou moins rapide: 40 unités la veille de l'intervention (n° 835), 34 unités vingt-quatre heures après. Tel malade porteur d'un hydrocholécyste, opéré le 15 décembre avec un taux de 20 unités se présente, trois mois plus tard, avec un taux de 12,5.

Dans la maladie calculeuse, l'élévation modérée du taux des acides gras est un signe qui nous a paru plus fidèle que l'hypercholestérolémie. On doit même s'étonner de le rencontrer plusieurs semaines après l'intervention chirurgicale.

Il en fut ainsi chez notre malade n° 995, qui avait subi en 1940 une ablation de la vésicule et que nous revîmes six mois plus tard, présentant ce que l'on a coutume d'appeler les séquelles médicales de la cholecystectomie: crises douloureuses, frisson, subictère. Elle avait dans son sérum un taux de 17,5 unités S. P. V., témoin d'une rétention biliaire persistante.

*
**

Au terme de cette étude sur les ictères cholestatiques, il n'est pas sans intérêt de résumer les enseignements de la réaction sulfo-phospho-vanillique:

Les acides gras non saturés subissent des variations importantes au cours des ictères par obstruction mécanique; ils obéissent aux lois de la rétention ictérique plus nettement que le cholestérol et les sels biliaires. La connaissance de leurs variations permet d'élargir et de préciser l'étude de la fonction biliaire chez les ictériques dont le cholémogramme peut être ainsi établi:

C'est au cours du cancer du pancréas que l'on note les plus fortes réactions S. P. V.; elles vont de pair avec les plus fortes cholémies pigmentaires, comme nous le savons depuis GILBERT et HERSCHER, avec les cholestérinémies les plus élevées comme l'ont établi CHAUFFARD et son école, avec des cholangémies très fortes ainsi que l'ont montré pour la première fois GILBERT, CHABROL et BENARD. Le taux des acides gras non saturés ne cesse de s'accroître au fur et à mesure qu'évolue le syndrome.

Dans les lithiases cholédociennes, ce syndrome biologique est dissocié ou à un moindre degré; la réaction S. P. V. en fournit l'élément le plus stable. Lorsque l'acte chirurgical a levé l'obstacle, sa persistance à un taux élevé doit faire redouter une intervention incomplète: le retour de la réaction S. P. V. au taux normal constitue un test de guérison.



B. ETUDE DES LIPIDES DE LA BILE

Tout en suivant les fluctuations sanguines de la réaction sulfo-phospho-vanillique, chez les sujets atteints d'ictère par rétention, il nous a paru intéressant d'étudier la teneur en lipides des biles noires et

BILE VESICULAIRE CHEZ LES SUJETS ICTERIQUES AU COURS D'ICTERES PAR RETENTION

N° de l'Obs.	Diagnostic	Lipides unités pour 1.000 cc.		Acide cholalique en grammes pour 1.000 cc.	Pigments en grammes pour 1.000 cc.
		Réaction sulfo-phospho- vanillique	Réaction de Grigaut		
143 (109)	Néo-pancréas	218	5	70	très noire
644 (622)	Néo-pancréas	62,5	3	80	très noire
554	Pancréatite	62,5	0,55	24	très noire
487 (476)	Calcul du cholédoque	37,5	0,55	1,80	noire
610 (597)	Néo-pancréas	35	1,36	32	verdâtre
822 (811)	Néo-ampoule de Vater	37,5		32	noire
54 (54)	Néo-pancréas,	30	2,5	12	noire
751	Néo cholédocien ...	18,7	1,87	32	noire
648	Calcul du cholédoque	12,5	1,07	1,8	noire

Les numéros encadrés indiquent les observations avec examen de sang auxquelles on voudra bien se reporter.

épaisses, qui s'écoulent, avec peine, de la fistule de cholecystostomie réalisée par le chirurgien.

Nos dosages concernent quatre néoplasmes du pancréas, un néoplasme de l'ampoule de Vater, un néoplasme du cholédoque, une pancréatite ictérogène et trois observations de calculs cholédociens: tous ces sujets présentaient un taux d'acides gras sanguins élevé, témoignant de la rétention de ces principes: leur moyenne oscillait autour de 30 unités S. P. V.

Dans ces neuf échantillons de bile vésiculaire, le taux des lipides S. P. V. ne fut pas très augmenté, si l'on fait abstraction du chiffre extrême de 218, découvert chez un malade atteint de néoplasme du pancréas qui évoluait depuis plusieurs mois, accompagné d'une lipidémie à 40 unités. Nos huit autres observations fournissent des chiffres compris entre 12,5 et 62,5 avec une moyenne de 30 à 35 unités S. P. V.

Ils ne diffèrent guère de la moyenne des résultats observés chez le sujet normal; on peut en tirer la conclusion suivante; si le cholécyste possède un pouvoir concentrateur très marqué vis-à-vis des pigments et des sels biliaires (nos chiffres l'attestent incidemment) il n'exerce pas une action comparable à l'égard des lipides, qu'il s'agisse de la réaction S. P. V. ou de la réaction de Libermann-Grigaut; les chiffres moyens de cette dernière restent aux alentours de deux unités. Dans les jours qui suivent la cholecystostomie, il nous a paru intéressant de suivre la destinée des lipides que renferme la bile fistulisée. Dès le premier jour de l'intervention, le cholécyste s'est libéré de son contenu: bile noire, visqueuse, épaisse, riche en sels et en lipides. Ce n'est qu'au deuxième ou troisième jour que le drain laisse s'écouler un liquide plus limpide, mais encore très brun dont la quantité varie habituellement entre 500 cc. et 1 litre par 24 heures. Nous avons dosé, chaque jour, la teneur de cette bile en

corps gras et nous avons assisté à un phénomène curieux dont la constance mérite d'être soulignée: alors que la bile vésiculaire a entraîné le premier jour une quantité importante de lipides S. P. V., nous sommes surpris vers le deuxième ou troisième jour, le sujet restant à la diète, de voir disparaître la réaction S. P. V ; elle s'éteint totalement tandis que le cholestérol et les sels biliaires prouvent encore leur existence par leurs réactions colorées.

Devons-nous en conclure qu'un drainage parfait a libéré le sang des acides gras et des lipides qui y figuraient en excès ? En aucune façon: la lipidémie peut être aussi marquée qu'à la veille de l'acte opératoire; en règle générale, il semble même que sa régression soit en retard sur celle de la cholémie pigmentaire et saline, voire sur celle de la cholestérinémie. Tout se passe en définitive, comme si la *disparition des acides gras était subordonnée au jeûne des malades et à la rupture complète du cycle entéro-hépatique sous l'effet de la fistulisation*. Ce n'est d'ailleurs qu'une éclipse de très brève durée: la réaction sulfo-phospho-vanillique réapparaît bientôt vers la deuxième semaine avec sa teinte rose très caractéristique, et son accroissement progressif n'est pas sans intérêt pour le clinicien qui peut trouver en lui un élément de pronostic favorable: plus la réaction est intense, mieux elle laisse entrevoir l'abaissement des acides gras et des lipides sanguins, mieux elle permet indirectement d'apprécier la perméabilité fonctionnelle de la glande hépatique.

Nous croyons intéressant pour illustrer ces faits, de rapporter en détail l'observation biologique d'une de nos malades opérée par M. BERGERET.

Mme L... (obs. n° 751) âgée de 44 ans, est conduite à l'hôpital Saint-Antoine, le 3 mai 1940, pour un ictère franc survenu assez brusquement 45 jours

**ICTERE PAR OBSTRUCTION CANCEREUSE
DU CANAL CHOLEDOQUE**

Date de l'examen	Lipides unités pour 1.000 cc.		Acide cholalique en grammes pour 1.000 cc.	Pigments en grammes pour 1.000 cc.
	Réaction sulfo-phospho- vanillique	Réaction de Grigaut		
Examens de sang				
21 jours avant	17,5	2,5	0,064	0,45
14 jours avant	17,5	3	0,080	0,50
Opération				
3 jours après	22	3	0,032	0,22
10 jours après	22	3,75	0,048	0,30
30 jours après	17,5	2,14	0,024	0,20
61 jours après	8,75	1,87	traces	0,066
139 jours après	7,50	1,66	0,02	0,051
161 jours après	8,75	1,66	traces	0,042
Examens de bile				
Jour de l'opération (bile vésiculaire)	18,7	1,87	32	9
1 ^{er} jour	3	0,68	4,8	2,60
3 ^e jour	0	0,60	2,8	2,25
5 ^e jour	0	0,20	0,36	1,28
8 ^e jour	1,87	0,55	2,4	2,40
40 ^e jour	5,50	0,60	2	1,20
107 ^e jour	3,12	0,65	1,20	0,64
140 ^e jour	6,25	0,65	2,05	1,50
156 ^e jour	6,25	0,83	2,20	1,12
158 ^e jour	8,75	0,65	2,80	1,12

auparavant. C'est un ictère intense, avec décoloration des matières, urines foncées, prurit et qui ne s'accompagne d'aucune douleur ; le foie est hypertrophié. L'examen du sang met en évidence un taux élevé de lipides S. P. V. et un taux non moins accru de cholestérol, de pigments et de sels biliaires. On porte le diagnostic de néoplasme du pancréas et on conseille l'intervention qui n'est acceptée que trois semaines plus tard.

Il s'agit bien d'un cancer ; le chirurgien abouche la vésicule à la peau et nous permet ainsi de recueillir par la fistule la quasi-totalité des principes biliaires. Nous avons pu renouveler nos analyses chaque semaine pendant 158 jours.

Alors que la bile de l'intervention nous avait donné un taux de lipides S. P. V. à 18,7, nous ne trouvons le lendemain que 3 unités dans le liquide fistulisé : la réaction devient même négative entre le troisième et le septième jour : période qui correspond au jeûne post-opératoire ; elle remonte ensuite progressivement sans dépasser le taux de 8,75 ; les chiffres du sang sont alors tombés sensiblement à la normale.

Cette observation souligne l'influence du jeûne sur les lipides biliaires et met bien en évidence le taux abaissé des lipides dans les biles fistulisées par rapport au taux des lipides recueillies par tubage duodénal.

II. — ICTERES CATARRHAUX ET ICTERES INFECTIEUX

A. ETUDE DES LIPIDES SANGUINS

1°) *Ictères catarrhaux.*

Nous avons eu l'occasion d'étudier 17 cas d'ictère catarrhal ou ictère commun apvrétique, syndrome qui a pour caractère dominant l'intensité de la jaunisse contrastant avec l'absence habituelle d'accidents fébriles et qui a pour terme la guérison.

Voici les chiffres de lipides exprimés par la réaction S. P. V. au cours des 27 examens que nous avons pratiqués.

Au-dessous de 10: 3 cas.

De 10 à 15 : 16 cas.

De 15 à 20: 6 cas.

20 et au-dessus: 2 cas.

De ces chiffres globaux, il ressort une *légère augmentation des lipides S. P. V. au cours de l'ictère catarrhal.*

Nous sommes loin cependant des taux considérables observés dans la rétention ictérogène du cancer du pancréas. Mais ici une remarque s'impose : la plupart des ictères catarrhaux que nous avons eu l'occasion d'examiner à l'hôpital, l'ont été aux approches de la convalescence, à l'heure tardive où le sujet inquiet de la persistance de sa jaunisse, vient demander au clinicien l'aide d'une thérapeutique active jusqu'alors négligée. Aussi, plus intéressantes que d'autres, nous paraissent les observations de certains sujets que nous avons eu la possibilité de suivre depuis le tout début de l'ictère jusqu'à la convalescence.

N°	Diagnostic	Date	Lipides S. P. V.	Cholestérol en grammes	Sels biliaires en milligrammes	Pigments biliaires en gr.
320	Foug. I. catarrhal	11-12-37	12,5	1,5	72	0,22
305	Gir. I. catarrhal	14-1-38	10	1,66	40	0,10
435	Leg. I. catarrhal	4-2-38	12,5	1,24	96	0,16
422	Leb. I. catarrhal 3 ^e jour ictère	29-1-38	17,5	1,87	80	0,16
444	12 ^e jour ictère	6-2-38	10	2,14	32	0,032
537	Charl. I. catarrhal	1-4-38	11	1,5	96	0,66
14	Ch. I. catarrhal convalescent	6-5-38	8,75	1,24	0	0,066
189	Polt. I. catarrhal	25-10-38	17,5	1,66	104	0,33
195	4 ^e jour ictère	3-11-38	17,5	2,14	48	0,28
207		14-11-38	11	1,36	24	0,20
224		30-11-38	8,75	1,66	traces	0,067
240		30-12-38	5,5	2,14	32	0,066
287	Bouc. I. catarrhal convalescent	11-2-39	11	1,36	20	0,16
300	Meig. I. catarrhal prolongé	13-2-39	20	2,6	88	1
378	Dup. I. catarrhal	13-5-39	12,5	1,5	24	0,33
430	Jeh. I. catarrhal	29-5-39	17,5	1,87	112	0,28
432	3 ^e jour	4-7-39	11	1,66	88	
439	Mart. I. catarrhal	8-7-39	12,5	2,14	88	0,48
453	en vole d'accentuation	24-7-39	17,5	1,87	56	0,40
438	Pat. I. catarrhal convalescent	7-7-39	11	1,87	40	0,22
526	Jal. I. catarrhal	24-11-39	20	1,36	22	0,052
613	Egyp. I. catarrhal 18 ^e jour	24-1-40	11	1,5	24	0,28
621	Sper. I. catarrhal	2-2-40	12,5	0,78	56	0,64
636		12-2-40	11	0,83	28	0,25
844	Sur. I. catarrhal 6 ^e jour	28-9-40	17,5	1,87	56	0,22
845	8 ^e jour	30-9-40	12,5	1,36	40	0,10
868	convalescent	17-10-40	11	1,87	0	0,14

L'observation N° 189 est assez suggestive à cet égard: il s'agissait d'un sujet jaune depuis quatre jours et dont l'ictère avait été précédé de troubles digestifs et d'épigastralgie, le tout évoluant sans fièvre. Nous portons le diagnostic d'ictère catarrhal bénin et nous assistons à la régression progressive du taux des acides gras S. P. V. sanguins.

17,5 le 25-10-38 pour un ictère de 0 gr. 33 (pigments biliaires).

17,5 le 3-11-38 pour un ictère de 0 gr. 28

11 le 14-11-38 pour un ictère de 0 gr. 20.

8,75 le 30-11-38 pour un ictère de 0 gr. 067.

5,50 le 30-12-38 pour un ictère de 0 gr. 066.

Alors que l'ictère avait disparu cliniquement et qu'une cholémie pigmentaire à 0,066 en constituait le seul reliquat, le taux des lipides sanguins était redevenu normal.

Un fait mérite d'être souligné: c'est à l'anogée de l'ictère, durant la phase où le sujet est soumis à une alimentation restreinte, que l'on note les chiffres les plus élevés.

A côté de cet exemple typique d'un ictère catarrhal évoluant vers la guérison, il nous faut citer le cas d'un ictère catarrhal prolongé. Dans notre observation, n° 300, il s'agit d'un sujet de 40 ans dont l'ictère date de deux mois — ce qui n'est pas sans causer quelque inquiétude.

Son cholélogramme nous donne les résultats suivants: lipides S. P. V. 20, en regard d'un cholestérol à 2,6, d'une cholalémie à 88 milligrammes et d'un ictère très intense (un gramme de pigments, chiffre fourni par la diazo-réaction limite) ; cette formule fait songer à un néoplasme pancréatique; aussi décidons-nous d'attendre quelques jours avant d'imposer à ce malade un acte chirurgical. Bien nous en prit, car sous

l'influence du déhydrocholate de soude, injecté par voie veineuse, nous notâmes une amélioration rapide: en quelques jours, ce sujet entraînait en convalescence.

Peut-on tirer argument de ces résultats pour esquisser une pathogénie de l'ictère catarrhal ? Si ce syndrome est fort précis dans son expression clinique, il reste encore bien énigmatique dans sa genèse.

Marcel GARNIER le désignait du nom d'ictère aigu apyrétique; notre Maître Jean TROISIER préfère l'épithète d' « ictère commun ». Pour sa pathogénie, deux théories s'affrontent: l'ictère catarrhal relève-t-il d'une hépatite, hépatite parenchymateuse avec fissure tubulaire, ou hépatite interstitielle, avec œdème et inflammation du tissu réticulo-endothélial? Ne faut-il pas, au contraire, voir en lui le reflet d'un obstacle sur le trajet du drain qui déverse la bile dans le tube intestinal ? Notre Maître CHABROL estime que ce syndrome peut masquer aussi bien un ictère infectieux méconnu qu'un calcul biliaire, prélude de lithiasé, qu'une poussée congestive de pancréatite inflammatoire. Le Professeur LOEPER fait la part des infections lymphatiques qui vont de l'adénopathie hilaire aux amas lymphoïdes de l'espace de Kiernan.

Le laboratoire est naturellement intervenu dans le débat: l'épreuve de la galactosurie de Bauer a été invoquée pour défendre l'hépatite: faut-il à notre tour relever en faveur d'une obstruction cholédocienne le taux élevé des lipides décelés dans le sang ?

Retenons pour l'instant que nous avons trouvé ce syndrome rétionnel particulièrement accusé durant l'évolution de l'ictère catarrhal prolongé.

2°) *Ictères infectieux bénins*

Sur les confins de l'ictère catarrhal se placent les

ictères bénins épidémiques dont la contagiosité et le début fébrile constituent deux traits bien définis.

Nous en avons observé 13 cas qui nous ont permis de pratiquer 18 dosages, ainsi répartis.

Au-dessous de 10 unités S. P. V.: 6 cas.

De 10 à 15 unités S. P. V.: 12 cas.

Au-dessus de 15 unités S. P. V.: 0.

Il ressort de ces chiffres que les lipides S. P. V. sont peu élevés au cours des ictères infectieux; remarquons que ces dosages ont été pratiqués à différentes périodes de l'ictère; un sujet, en pleine période d'état, présente une cholémie de 0,50 et une lipidémie de 8,75; un autre, lors de la convalescence, a une lipidémie de 10 en regard d'une cholémie à 0 gr. 10; un troisième atteint d'ictère épidémique à rechute avait en pleine jaunisse 8,75 unités de lipides, 0,50 de cholestérol, 1 gr. 12 de pigments. Pendant sa convalescence la R. S. P. V. remonta à 11 et le cholestérol à 1,55. Dans notre observation 104, qui concerne également un ictère infectieux à rechute, le chiffre des lipides resta stable autour de 12, durant le laps de temps compris entre la troisième et la huitième semaine.

Que va donner la réaction S. P. V. au cours de ces *ictères secondairement aggravés* auxquels notre Maître E. CHABROL donnait en 1932 un droit d'autonomie ?

L'observation suivante est là pour le montrer. Une femme de 34 ans, au quinzième jour d'un ictère dit catarrhal, en apparence bénin, présente des vomissements noirâtres, des épistaxis, un état de confusion mentale associés à un léger degré de météorisme abdominal; la fièvre s'élève à 38°5 et le cholémogramme fournit les résultats suivants :

Pigments biliaires: 0,50 grammes.

Acides gras S. P. V. : 3,75 unités.

Cholestérol: 0,75 unités.

Acide cholalique: 25 milligrammes.

Un tel abaissement des acides gras constitue génè-

N°	Diagnostic	Date	Lipides S. P. V. en unités	Cholestérol en grammes	Sels biliaires en milligrammes	Pigments biliaires en gr.
337	Rab. I. I. bénin 8 ^e jour	8-1-38	8,75	1	40	0,18
449	Sag. I. I. bénin	10-2-38	10	1,36	96	0,10
500	Ler. I. I. bénin	14-3-38	10	1	72	0,28
503	Chauv. I. I. bénin	15-3-38	12,5	1,66	96	0,33
527	Bouch. I. épidémique prolongé	17-4-38	12,5	2	88	0,20
36	Bouch. I. épidémique	31-3-38	8,75	1,25	96	0,50
49	Fried. I. 3 ^e jour	28-4-38	8,75	0,79	88	0,20
65	Gir. I. 8 ^e jour	10-5-38	12,5	1,66	40	0,10
104	Dub. I. 3 ^e semaine	7-7-38	12,5	1,15	96	0,25
117		15-7-38	11	1,20	56	0,25
130		25-7-38	12,5	1,24	?	0,25
139		1-8-38	12,5	1,36	40	0,12
144		8-8-38	11	1,24	24	0,10
187	Bau. I. post-typhique	25-10-38	12,5	1,36	40	0,10
289	Bed. I. convalescent	11-2-39	6,25	1,87	traces	0,07
1168	Picard. ictère contagieux	9-1-42	8,75	0,50	112	1,12
1175	à rechutes	23-1-42	11	1,55	32	0,56
1171	Gauthier	15-1-42	8,75	1,24	56	0,56

ralement un signe des plus fâcheux: les traitements classiques devaient d'ailleurs rester sans effet et la mort survenir rapidement. C'est au cours de la maladie, fort rare en France, de l'ictère grave avec atrophie

jaune aiguë du foie que ce syndrome présente toute son acuité.

3°) *Spirochétose ictérigène.*

Très différent est le syndrome biologique qui individualise la spirochétose ictéro-hémorragique : nous avons pu en étudier quatre cas : trois évoluèrent vers la guérison, un vers la mort. Dans les quatre cas, nous avons été frappés de l'élévation considérable des lipides *S. P. V.*

N°	Diagnostic	Date	Lipides S. P. V.	Cholestérol en grammes	Sels biliaires en milligrammes	Pigments biliaires en gr.
116	Fest spirochétose	15-7-38	25	1,5	48	0,85
126	ictérohémorragique	21-7-38	22	1,66	40	0,66
138		28-7-38	20	1,66	32	0,57
141		4-8-38	17,5	1,66	20	0,20
176		20-10-38	8,75	1,87	20	0,057
150	Lind. Spirochétose ictérohémorragique	21-9-38	20	1,36	64	1,25
193	Fril. Spirochétose	29-10-38	?	1,87	64	0,10
218	ictérohémorragique	21-11-38	17,5		0	0,87
230		6-12-38	12,5		24	0,71
875	Pelé. Spirochétose	4-11-40	23,5	1,87	32	0,90
880	ictérohémorragique	12-11-40	17,5	2,14	20	0,18

C'est un fait à rapprocher des constatations effectuées par NICAUD et ses collaborateurs : ces derniers ont en effet rapporté des cas de spirochétose ictéro-hémorragique où les taux de lipides appréciés par la méthode de Laudat étaient extrêmement élevés à la

période d'état: ils ont marqué l'analogie avec les résultats obtenus par BUDING dans ses recherches sur la dégénérescence graisseuse du foie ; il existerait une augmentation des lipides hépatiques chez le cobaye atteint de spirochétose ictéro-hémorragique.

Nous ne discuterons pas pour l'instant le mécanisme de ces faits. Retenons simplement que la spirochétose ictéro-hémorragique s'accompagne d'un syndrome humoral assez particulier, d'autant plus curieux, qu'ayant nous-mêmes dosé, au cours de différents ictères catarrhaux et infectieux, les lipides du sang par la méthode pondérale de Laudat, nous avons trouvé des chiffres sensiblement normaux, à l'exception cependant du cas d'ictère catarrhal prolongé dont nous avons parlé au paragraphe précédent et qui relate le taux de 11 unités Laudat.

Si nous attribuons une certaine valeur diagnostique à un taux élevé de S. P. V. dans la spirochétose ictéro-hémorragique, nous nous garderons de lui attribuer une valeur pronostique, en raison du petit nombre de nos observations.

B. ETUDE DES LIPIDES DE LA BILE DANS L'ICTERE CATARRHAL ET LES ICTERES INFECTIEUX

Nous nous excusons de n'apporter ici qu'une statistique très imparfaite, reposant sur les seuls renseignements du tubage duodénal.

Voici quelques chiffres qui sont intermédiaires entre les résultats donnés par les ictères cirrhotiques et les ictères par obstruction des voies biliaires.

				Lipides S. P. V.	Cholestérol	Acide cholalique
Obs. 844						
Ictère catarrhal en voie	Bile A			5,5	0,75	—
d'atténuation chez un	Bile B			6,25	0,60	—
jeune homme de 16 ans	sang			12,5	1,36	40 mgr.
Obs. 438						
Ictère infectieux en	Bile A			traces	1,87	1,20
voie de régression	Bile B			3,75	0,46	1,60
Obs. 535						
Ictère infectieux en	Bile A			traces	0,53	1,6
voie de régression	Bile B			6,25	0,62	2,4

III. — LES ICTERES HEMOLYTIQUES.

Nous avons pu examiner quatre sujets atteints d'ictère hémolytique, diagnostic basé à la fois sur les données cliniques et sur les résultats du laboratoire qui montrèrent la fragilité globulaire aux solution hypotoniques.

Chez ces quatre malades, le taux des lipides dosés par la réaction sulfo-phospho-vanillique dans le sang s'avérait normal et le chiffre moyen observé était de 5,50 unités, légèrement diminué peut-être, mais dans des proportions sensiblement comparables à la chute du cholestérol; nous rapportons plus loin l'observation intéressante d'un de ces sujets, qui, après splénectomie, dut subir une cholecystectomie pour des crises douloureuses vésiculaires. Nous pûmes étudier le taux des lipides biliaires dans deux de ces observations : dans un cas, ce fut sur la bile recueillie par tubage duodénal, tandis que dans l'autre, ce fut par le jeu

d'une fistule vésiculaire que nous pûmes en apprécier les variations.

Le premier concerne un jeune sujet atteint d'ictère hémolytique avec anémie légère et fragilité des hématies, l'hémolyse s'inscrivant aux chiffres de $H^1 = 64$, $H^2 = 52$, $H^3 = 32$. Nous pûmes pratiquer chez lui un tubage duodénal dont voici les résultats:

	Lipides S. P. V.	Cholés- térol	Acide cho- lalique	Pigments
Bile A	11	0,75	80	0,8
Bile B	12,5	0,87	140	1,1

C'était là des chiffres sensiblement normaux pour la bile; le taux des lipides sanguins était abaissé.

Notre second cas est plus instructif, car nous eûmes la bonne fortune de suivre jour par jour, la destinée des lipides biliaires après une intervention pratiquée chez ce sujet dont voici l'histoire:

M. C..., âgé de 34 ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 26 janvier 1940 pour un ictère apparu dès l'enfance. Il s'agit, à n'en pas douter, d'un ictère acholurique : ictère léger, colorant les téguments et les muqueuses, allant de pair avec une urobilinurie importante; les matières ne sont pas décolorées. Selon le schéma classique, ce sujet était bien plus un ictérique qu'un malade. L'examen mit en évidence une splénomégalie importante, le bord antérieur de la rate, tranchant, crénelé, facilement palpable débordait les fausses côtes. Le foie était de volume normal, la région sous-hépatique douloureuse par intermittences.

Les examens de laboratoire confirmèrent un diagnostic que les symptômes cliniques rendaient explicite: anémie marqué à 3.020.000 G. R., taux de G. B. à 5.400, for-

mule sensiblement normale, qu'accompagnait la classique fragilité de la résistance globulaire: hémolyse initiale à $H_1 = 64$, intense à $H_2 = 60$ et totale à $H_3 = 40$,

ICTERE HEMOLYTIQUE APRES SPLENECTOMIE

Date de l'examen	Lipides unités pour 1.000 cc.		Acide cholalique en grammes pour 1.000 cc.	Pigments en grammes pour 1.000 cc.
	Réaction sulfo-phospho- vanillique	Réaction de Grigaut		
Examens de sang				
12 jours avant	4,37	0,65	traces	0,10
Jour de l'opération	5,5	0,68	0	0,086
5 jours après	6,25	0,71	0	0,066
10 jours après	6,25	0,93	0	0,023
54 jours après	11	1,50	0,02	0,028
Examens de bile				
Jour de l'opération (bile vésiculaire)	75	1,87	48	32
5 ^e jour	0	0,15	0,76	9,37
9 ^e jour	0	0,18	1,17	1,12
14 ^e jour	18,75	0,75	2	0,64
19 ^e jour	12,5	1,24	18	0,64
35 ^e jour	15	1,24	20	0,64

témoignant de l'accroissement et de l'allongement de la courbe hémolytique.

Le cholémogramme donne les chiffres suivants: un taux de lipides S.P.V. sanguin à 4,37, une hypocholestérolémie à 0,65, des traces de sels biliaires et un ictère éva-

tué à 0,20 par la diazo-réaction limite. La netteté d'un tel syndrome, son aggravation possible, firent conseiller une splénectomie; celle-ci fut pratiquée le 7 février 1940: le chirurgien extirpa une rate volumineuse pesant 960 grammes et, comme le malade avait souffert de crises douloureuses vésiculaires, il crut utile de pratiquer une cholecystostomie; celle-ci donna issue à de multiples calculs à facette et à un jet de bile dans laquelle nous dosâmes 75 unités de lipides S. P. V.

Tandis qu'on notait, les jours suivants, une disparition rapide de l'ictère et une amélioration de la formule sanguine, la fragilité hémolytique passant 24 heures après l'intervention à $H_1 = 60$, $H_2 = 54$, $H_3 = 40$ et cinq jours après à $H_1 = 56$, $H_2 = 50$, $H_3 = 34$, nous assistâmes quotidiennement aux variations des lipides sanguins et des lipides biliaires. Dans le sang, le taux des lipides monta rapidement de 0,68 à 1,50 pour le cholestérol, de 6,25 unités à 11 unités pour la réaction S. P. V. Non moins intéressantes furent les constatations effectuées sur la bile: tout d'abord la disparition totale des lipides S. P. V. dans les jours qui suivirent l'intervention, alors que le cholestérol s'abaissait, mais restait dosable (nous avons souligné de semblables faits chez les sujets ictériques atteints d'un obstacle cholédocien); puis dans une deuxième étape, vers le dixième jour, le retour des lipides se fit à un taux physiologique compris entre 12,5 et 18,75 unités S. P. V.

Ces chiffres furent enregistrés pendant une cinquantaine de jours.

Cette observation, qui a la valeur d'une véritable expérience, nous a ainsi permis de faire l'étude du cycle des lipides biliaires chez un sujet atteint d'ictère hémolytique et d'apprécier le rôle de la rate dans le métabolisme des lipides.

On connaît depuis les recherches de CHABROL, de

NOBECOURT, de DUCUING, ABELOUS et SOULA, l'influence de la splénectomie sur la teneur du sang en cholestérol; dans notre observation, l'ablation de la rate a provoqué une élévation de la cholestérolémie et du cholestérol biliaire: nous avons vu successivement le taux sanguin passer de 0,65 à 1,50 et la cholestérine biliaire s'élever de 0,15 à 1,24. Ces faits sont à rapprocher des constatations de CHABROL, CHARONNAT, COTTET et CACHIN, qui ont vu également s'accroître la cholestérinémie et la concentration des lipides biliaires après l'ablation de la rate sur le chien.

Nous avons noté aussi un chiffre considérable de sels biliaires après la splénectomie, fait que soulignaient dès 1922 CHABROL et BENARD chez un malade opéré pour un ictère chronique splénomégalique.

Ainsi donc, la rate joue un rôle dans le métabolisme du cholestérol et de l'acide cholalique. Il serait audacieux d'amplifier ces conclusions en les appliquant au métabolisme des lipides que dose la réaction S. P. V.: nous nous bornons à constater *qu'après la splénectomie, dans notre cas particulier, le taux des lipides biliaires et sanguins est remonté au voisinage du chiffre normal.*

Le métabolisme des lipides dosés par la réaction sulfo-phospho-vanillique est donc en définitive peu troublé au cours de l'ictère hémolytique avec grosse rate. Ce sont des chiffres normaux ou légèrement abaissés que nous notons aussi bien dans la bile que dans le sérum sanguin.

IV. — LES ICTERES DES CIRRHOTIQUES.

Pour la clarté de notre description, nous distinguerons, artificiellement peut-être, les ictères des cirrhotiques et les cirrhoses ictérogènes. L'ictère des cir-

rhétiques est un accident fortuit, contingent, un épiphénomène qui vient se greffer sur un processus inflammatoire du foie depuis longtemps en évolution.

Le terme de cirrhose ictérigène suppose au contraire que la jaunisse fait partie intégrante de la maladie et évolue depuis le début avec elle. La maladie de Hanot, la cirrhose hypertrophique avec ictère, en est le type le plus démonstratif; nous ne l'étudierons pas dans ce chapitre, réservé à l'ictère des cirrhotiques.

A. ETUDE DES LIPIDES SANGUINS

Bien que l'ictère soit assez rare dans les cirrhoses, fait dont le clinicien doit s'étonner et dont on ne doit pas manquer de tenir compte lorsqu'on aborde la pathogénie des ictères cirrhotiques, nous avons pu en recueillir 24 cas qui nous ont permis de faire 54 examens.

De l'ensemble de cette étude se dégage une première notion; c'est que le taux des lipides S. P. V. est beaucoup plus faible dans les ictères cirrhotiques que dans tout autre ictère.

Voici une statistique qui en fournit la preuve:

Moins de 5 unités S. P. V.: 23 cas.

De 5 à 8 unités S. P. V.: 17 cas.

De 8 à 10 unités S. P. V.: 6 cas.

De 10 à 15 unités S. P. V.: 4 cas

De 15 à 20 unités S. P. V.: 4 cas.

Il importe de le souligner dès maintenant : tous ces ictères étaient des ictères francs, des ictères intenses, durant lesquels nous n'avons observé aucun parallélisme entre le taux de la cholémie pigmentaire et

celui des lipides S. P. V. : qu'il nous suffise à ce sujet de relater quelques chiffres :

	Pigments	Lipides S. P. V.
N° 517	0,85 %	6,25
N° 890	0,64	6,25
N° 962	0,66	6,25
N° 1023	0,12	7,5

Sur le plan clinique, ces 24 ictères se décomposent comme il suit :

1. Ictères bénins passagers : 4 cas (obs. 240, 129, 283, 852).

2. Ictères d'apparition aiguë évoluant ensuite sur un mode chronique : 4 cas (obs. 197, 261, 317, 657).

3. Ictère d'évolution sévère amenant la mort : 11 cas (obs. 462, 535, 32, 75, 671, 792, 890, 916, 913, 962, 993).

4 Ictères accompagnés d'ascite : 5 cas : 4 syndromes ictéroascitiques mortels (obs. 254, 302, 499, 807) ; 1 syndrome ictéro-ascitique avec régression (obs. 445).

L'étude approfondie de chaque modalité de l'ictère est intéressante à considérer.

1°) Trois fois sur quatre, nos ictères bénins ont provoqué une baisse certaine des lipides, alors même que la bilirubinémie était très accentuée : les acides gras revinrent à leur taux normal lors de la guérison de l'ictère.

L'observation n° 129 en est un exemple très net : au début de la jaunisse on note le chiffre de 4,37, chiffre qui diminue au moment où les signes cliniques subissent eux aussi une aggravation et légitiment le pessimisme ; mais quinze jours plus tard, ce taux

ICTERES DES CIRRHOSES

N°	Diagnostic	Date	Lipides S. P. V. en unités	Cholestérol en grammes	Sels biliaires en milligrammes	Pigments biliaires en gr.
197	C. hypertrophique ictère	5-10-37	3,5	1,24	0	0,066
243	Agonisant	1-11-37	3	1,07	32	0,080
240	C. hypertrophique ictère	28-10-37	4,50	1,36	32	0,22
331	Va mieux	15-12-37	5,50	1,50	traces	difficile à apprécier mais bien — jaune
254	Syndrome ictéroascitique datant de six semaines	6-11-37	3	1,15	traces	0,20
261	C. hypertrophique ictère	9-11-37	8	1,60	48	0,16
284		23-11-37	5,5	2	0	0,07
323	Pas d'amélioration	13-12-37	3,75	0,88	traces	0,12
283	C. hypertrophique ictère	23-11-37	17,5	1,75	24	0,08
317	C. ictérigène et pigmentaire	7-12-37	8,75	2,5	48	0,12
362	Amélioration	29-12-37	10	2,14	16	0,08
462	Cirrhose avec ictère	17-3-38	4,37 3,75	0,40 0,62	24 20	0,11 0,087
499	Cirrhose atrophique	14-3-38	4,37	0,40	32	0,66
517	Ictéroascitique meurt le 4-4-38	14-3-38	6,25	0,60	traces	0,85
535	Cirrhose Ictère	5-4-38	6,25	2,5	40	0,28
546	Aggravation	12-4-38	6,25	2,15	40	0,25
568	Veille de la mort	25-4-38	4,37	1,07	0	0,22
34	Cirrhose atrophique ictère	15-5-38	6,25	1,87	40	0,071
73		14-6-38	17,5	0,75	64	0,24
82	Veille de la mort	26-6-38	4,37	0,63	50	0,25
75	Cirrhose ictère	14-6-38	4,37	0,88	0	0,09
129	C. hypertrophique	21-7-38	4,37		36	0,71
132	ictère		2,18	0,30	traces	très oxyde
145	Amélioration	8-8-38	8,75	1,15	32	0,08

ICTERES DES CIRRHOSES

N°	Diagnostic	Date	Lipides S. P. V. en unités	Cholestérol en grammes	Sels biliaires en milligrammes	Pigments biliaires en gr
302	Cirrhose de Laënnec Syndrome ictéroascitique veille de mort	17-2-39	4,37	0,85	20	0,1
672	Cirrhose ictère Agonisant	11-3-40 3-4-40	7,50 4,37	1,24 0,50	traces traces	0,2 0,1
657	Cirrhose de Banti ictère	2-3-40	5,5	1,50	traces	0,2
792	Cirrhose subictère agonisant	18-7-40	4,37	1	0	0,0
807	Syndrome ictéroascitique	8-8-40	7,5	0,83	traces	0,4
817	Aggravation	16-8-40	4,37	0,78	0	0,2
890	C. hypertrophique	13-11-40	6,25	1,24	20	0,6
907		16-11-40	6,25	1,24	20	0,4
914	Amélioration	20-11-40	6,25	1,36	20	0,4
920	Aggravation	27-11-40	3,75	0,83	0	0,2
924	Aggravation	4-1-41	3,75	0,80	0	0,3
916	Cirrhose ictère état très grave	23-11-40	8,75	0,60	0	1,1
913	C. hypertrophique	20-11-40	20	2	32	0,0
917	Ictère progresse	26-11-40	17,5	1,87	20	0,4
962	C. hypertrophique	27-3-41	6,25	0,70	40	0,6
976	Ictère amenant une aggravation	8-4-41	3,12	0,70	32	0,5
984	fatale	16-4-41	4,5	0,65	20	0,4
1002		29-4-41	1,75	0,65	0	0,4
995	C. hypertrophique	24-4-41	11	1,36		0,6
997	Ictère amenant une aggravation	28-4-41	8,75	1,36	0	0,3
1006	fatale	2-5-41	3,5	1,07	0	0,5
1011		5-5-41	3,12	0,93	0	0,5
852	C. hypertrophique	8-10-40	11	0,83	32	0,0
853		11-10-40	12,5	0,90	0	0,0
872	Ictère	28-10-40	6,25	1,87	traces	0,2
987	Amélioration	21-4-41	12,5	1,24	32	0,2
1023	Amélioration	16-5-41	7,5	1,36	32	0,1

s'élève à 8,75 évolution contemporaine de l'amélioration clinique.

2°) Ce sont encore des chiffres abaissés que nous notons au cours de quatre ictères chroniques greffés brusquement sur le fond d'un processus cirrhogène déjà diagnostiqué. Lors des huit examens pratiqués, cinq fois les chiffres furent très inférieurs à 8 unités.

3°) L'éloquence des chiffres est plus grande encore lorsqu'on examine les 11 cas d'ictère grave observés chez nos cirrhotiques: si l'on excepte le cas n° 913 concernant un ictère ayant évolué vers la mort et qui nous a donné des chiffres et une fièvre si élevés que nous avons pu soupçonner l'existence d'une spirochètose, (le séro-diagnostic n'a pu être malheureusement pratiqué) on est presque toujours frappé de l'abaissement des lipides S. P. V. du sang.

21 fois sur 26, on nota moins de 6,25 unités S. P. V. dans le sérum sanguin et l'on voit le chiffre s'abaisser toutes les fois que l'évolution est défavorable.

Obs. N° 962

27-3-41: 6,25.

8-4-41: 3,12.

16-4-41: 4,15.

29-4-41: 1,75.

Obs. N° 890

13-11-40: 6,25.

16-11-40: 6,25.

Dans cette dernière observation, il s'était cependant produit une légère amélioration clinique, alors que le taux des lipides était resté aux environs de 6,25, mais bientôt la somnolence, les hémorragies firent prévoir, elles aussi, l'issue fatale et le laboratoire confirma les réserves du pronostic par les chiffres suivants:

27-11-40: 3,75.

4- 1-41: 3,75 (veille de la mort).

4°) La réaction S. P. V. peut enfin fournir des renseignements intéressants dans le domaine des syndromes ictéro-ascitiques, révélateurs ou contemporains de la cirrhose. Dans les quatre cas que nous avons observés et qui ont évolué vers la mort, nous avons noté des taux très bas, décroissant au cours d'examens successifs.

Il n'est pas douteux que l'apparition d'un ictère au cours d'une cirrhose traduit, quant au pronostic, une aggravation de l'état préexistant et imprime, en général, une direction nouvelle au destin du malade.

Le laboratoire offre le double intérêt de préciser le pronostic et d'annoncer dans les cas favorables la débâcle polyurique avant que la clinique la laisse entrevoir.

*
**

Des ictères cirrhotiques, nous ne manquerons pas de rapprocher les *ictères graves survenant chez les cardiaques*: MM. CHABROL, SALLET et Cl. LAROCHE ont rapporté un bel exemple de cet accident exceptionnel, que l'intervention des virus ictérigènes est susceptible d'interpréter. Il s'agissait d'un malade en pleine défaillance cardiaque qui avait été récemment en contact avec deux sujets atteints d'un ictère infectieux : une jaunisse apparut chez lui quelques jours plus tard et, de suite, le laboratoire en montra la gravité, car le taux des lipides ne dépassait pas 4,37 unités pour une cholémie pigmentaire considérable, atteignant 1,20 gr. pour ‰.

*
**

Au terme de cette étude des ictères cirrhotiques, nous pouvons retenir que c'est au cours des hépatites dégénératives ictérigènes que l'on note les chiffres les plus faibles de lipides S. P. V. et que ce taux minimum va de pair avec une cholestérinémie basse et avec une cholalémie très discrète, alors que la cholémie pigmentaire atteint des taux élevés.

B. ETUDE DES LIPIDES DE LA BILE DANS LES ICTERES CIRRHOTIQUES

L'étude des lipides biliaires des cirrhotiques fournit des résultats totalement différents de ceux observés dans les autres variétés d'ictères et mérite d'être intimement rapprochée de l'étude des lipides sanguins chez ces mêmes sujets.

Nous avons pu, chez quelques-uns d'entre eux, alors que l'ictère était à son apogée, pratiquer un tubage duodénal avec épreuve au sulfate de magnésie; chez deux de ces malades nous pûmes même, à la faveur d'une cholécystostomie, étudier le destin des lipides biliaires, au déclin de l'intervention et nous crovons intéressant de rapporter ces faits:

a) *Résultats fournis par le tubage duodénal.*

Notre premier cas concerne un homme de 40 ans (obs. n° 890) dont nous avons brièvement rappelé l'observation dans le chapitre précédent:

Il s'agissait d'un sujet pléthorique, atteint d'une cirrhose dont les signes étaient manifestes: hypertrophie hépatique avec accroissement de la consistance de cet organe, légère lame d'ascite, rate palpable, épistaxis, gingivorragies. L'ictère que présentait ce sujet, lorsque nous fûmes appelés à le voir, datait d'une quin-

zaine de jours: il était apparu insidieusement, sans aucune douleur, sans élévation thermique. Cet ictère était des plus manifestes, puisque la cholémie pigmentaire, appréciée par la diazo-réaction limite, se chiffrait par 64 centigrammes en regard d'une cholémie saline à 20 milligrammes. Le taux des lipides sanguins était faible: 6,25 par la réaction sulfo-phospho-vanillique, 1,24 par la réaction de Grigaut, 6,38 pour les lipides appréciés par la méthode pondérale de Laudat.

Quelques jours plus tard, nous pûmes faire à ce sujet, chet lequel l'ictère marquait une aggravation manifeste de la cirrhose, un tubage duodénal dont les données s'inscrivent ainsi:

12 décembre 1940

Bile A: 0 lipides S. P. V.

Bile B: 0 lipides S. P. V.

18 décembre 1940

Bile A: 0 lipides S. P. V.

Bile B: 0 lipides S. P. V.

Dans la bile B, le cholestérol total était de 0,144; la partie esthérifiée ne s'avérait pas dosable; le taux des lipides Laudat était de 0,43. La disparition des lipides biliaires S. P. V. devait nous inciter à porter un pronostic fatal; cette prévision fut justifiée. Tandis que les signes de dégénérescence hépatique s'accroissaient: oligurie, œdème, somnolence, les lipides sanguins que révèle la R. S. P. V. s'effacèrent à peu près complètement: les variations des lipides Laudat et du cholestérol sanguin furent à la vérité moins fidèles.

	Lipides S. P. V.:	3,75	
	Cholestérol total:	1,36	1,05
Sang	Cholestérol esthér. :	0,45	0,45
	Cholestérol libre:	0,86	0,60
	Lipides Laudat:	4,64	

La veille de la mort, il était presque impossible de doser les lipides dans le sang et dans la bile.

Un deuxième cas concerne un homme de 56 ans, entré à l'hôpital Saint-Antoine le 13 février 1939 et racontant qu'il avait eu trois ictères à quelques années d'intervalle; ces jaunisses s'étaient accompagnées de fièvre et de légères douleurs sous-hépatiques. Le jour de l'entrée, l'examen révélait un gros foie dur, témoin d'une cirrhose biliaire calculeuse.

Chez ce sujet, dont les lipides sanguins n'avaient pas excédé 11 unités S. P. V., alors que l'ictère était très marqué, nous pûmes pratiquer un tubage duodénal qui donna les résultats suivants:

	Lipides S. P. V.	Cholestérol
Bile A	1,87	0,18
Bile B	1,87	0,15

b) Résultats fournis par la cholecystostomie.

Le tableau que nous rapportons plus loin concerne l'évolution des lipides biliaires dans les semaines qui suivirent une cholécystostomie pratiquée chez l'un de nos malades porteurs d'une cirrhose calculeuse: homme âgé de 55 ans, présentant un gros foie et une légère lame d'ascite depuis deux mois: l'existence de l'ictère évoluant depuis quatre ans nous avait fait demander au chirurgien de pratiquer le drainage des voies biliaires.

LES LIPIDES BILIAIRES
DANS LES CIRRHOSES ICTERIGENES

1°) BILE RECUEILLIE PAR FISTULE CHOLEDOCIENNE

N°	Date de l'examen		Lipides unités pour 1.000 cc.		Acide cholalique en grammes pour 1.000 cc.	Pigments en grammes pour 1.000 cc.
			Réaction sulfo-phospho vanillique	Réaction de Grigaut		
162	4-10-38	390 cc.	1,50	0,15	2,8	2
	5-10-38	275 cc.	0,87	0,15	2,4	1,14
	6-10-38	240 cc.	traces	0,07	0,8	0,44
	8-10-38	275 cc.	traces	traces	0,6	0,50
	9-10-38	250 cc.	traces	traces	0,48	0,28
	10-10-38	250 cc.	traces	traces	0,10	0,066
	11-10-38	250 cc.	traces	traces	0,12	0,066
	12-10-38	250 cc.	traces	traces	0,24	0,066
	15-10-38	230 cc.	traces	traces	0,24	0,066
	16-10-38	80 cc.	traces	traces	0,05	0,020
	17-10-38	250 cc.	0,5	0,40	1,4	1,33
	18-10-38	130 cc.	0,87	traces	0,24	0,067
	20-10-38	125 cc.	traces	0,07	0,24	0,066
	21-10-38	250 cc.	traces	0,07	0,60	0,057
	22-10-38	200 cc.	traces	0,07	0,50	0,066
	23-10-38	200 cc.	traces	0,07	0,40	0,066
	24-10-38	100 cc.	traces	0,15	0,40	0,066

2°) BILE RECUEILLIE PAR TUBAGE DUODENAL

907	12-12-40	A	0	0,60	1,15	0,50
		B	0	0,60	2,20	0,75
	18-12-40	A	0	?	0,40	0,40
		B	0	?	0,90	0,50
333	28-3-39	A	1,87	0,18	4	1,11
		B	1,87	0,15	2,4	0,83

On note le taux très bas des lipides S. P. V., même dans le premier jet de bile recueillie lors de l'intervention: il ne dépasse pas 1,50 unités S. P. V. Dans les jours qui suivent, alors que la sonde laisse s'écouler 200 à 300 cc. de bile quotidiennement, il n'y a que des traces de lipides S. P. V. et de cholestérol. Certes cette évolution n'est pas pour nous surprendre; nous avons déjà souligné toute l'importance du jeûne post-opératoire dans les jours qui suivent l'opération; cependant, malgré la reprise de l'alimentation, nous ne pûmes jamais déceler que des traces de lipides; leur disparition attestait de la gravité de l'atteinte hépatique; ce sujet devait d'ailleurs mourir peu de temps après sa sortie de l'hôpital.

Nous avons fait figurer dans un autre tableau une deuxième observation, où la valeur pronostique de la réaction sulfo-phospho-vanillique s'affirme une fois encore.

Obs. 463: ictère pseudo-lithiasique. Opération. Absence d'obstacle biliaire. Etat cirrhotique du parenchyme hépatique.

Cette observation concerne une femme de 46 ans que nous adressa un service de chirurgie, au lendemain d'une intervention sur les voies biliaires. En juin 1939, cette malade avait présenté un subictère d'apparition insidieuse et progressive avec fébricule à 38°. Cet état avait persisté pendant deux mois, puis, fin juillet, était survenue une sensation douloureuse dans la région sous hépatique, accompagnée d'un frisson et d'un clocher thermique à 39°. Ce furent ces symptômes qui motivèrent l'entrée à l'hôpital dans les premiers jours d'août; la crise douloureuse s'atténua mais l'ictère s'aggrava tandis que persistait un état subfébrile et une sensibilité très nette de la zone vésiculaire; le bord inférieur du foie dépassait de deux travers de

doigt le rebord des fausses côtes; sa consistance était accrue.

ICTERE AU COURS D'UNE CIRRHOSE PSEUDOLITHIASIQUE

EXAMEN DE SANG ET EXAMEN DE BILE

Date de l'examen	Lipides unités pour 1.000 cc.		Acide cholalique en grammes pour 1.000 cc.	Pigments en grammes pour 1.000 cc.
	Réaction sulfo-phospho- vanillique	Réaction de Grigaut		
Examens de sang				
21 jours après l'opération	3,50	0,50	0	0,33
25 jours après l'opération	3,50	0,37	traces	0,28
49 jours après l'opération	3,75	0,75	traces	0,16
75 jours après l'opération	3,75	0,75	0	0,12
Examens de bile				
21 jours après l'opération	0	traces	0,30	0,45
25 jours après l'opération	1,5	traces	0,30	à
47 jours après l'opération	3,12	0,07	0,28	1 gr.

L'opération infirma la présence de concrétions dans les voies biliaires; elle mit, par contre, en évidence l'existence d'une glande hépatique hypertro-

phiée et dure d'aspect cirhotique; à l'examen biopsique, l'anatomo-pathologiste nota une sclérose corticale très développée, poursuivie le long des travées intra-hépatiques de la capsule de Glisson et associée à un épaissement fibreux des espaces de Kiernan; il existait en outre une dislocation des travées lobulaires par les éléments lympho-conjonctifs et une surabondance de néo-canalicules biliaires.

Nous pûmes doser les lipides biliaires, 21 jours, 25 jours et 47 jours après l'intervention chirurgicale, Leur taux fut toujours très bas et bien en accord avec l'abaissement des lipides sanguins S. P. V. : c'était là le test d'une atteinte sérieuse du parenchyme hépatique. La malade mourut deux semaines plus tard.

Comme on le voit, il existe un abaissement très net du taux des lipides biliaires, dosés par la réaction sulfo-phospho-vanillique, chez les sujets cirrhotiques présentant un ictère ; cet abaissement est décelable aussi bien dans la bile recueillie par tubage duodénal que dans le liquide que laisse écouler le jeu de la cholécystostomie.

*
**

Nous terminons ici l'étude des fluctuations de la réaction sulfo-phospho-vanillique dans les ictères : nous en avons montré les principales caractéristiques dans chaque variété: nous ne saurions trop insister sur la nécessité des dosages répétés, des examens en série et sur l'intérêt de comparer ces variations avec celles de la bilirubine, des sels biliaires et du cholestérol (voir thèse de A. MATHIVAT). Les fluctuations de ces différents éléments permettront d'inscrire des courbes dont l'utilité pour le clinicien ne sera pas

moindre que la courbe de diurèse mesurée par l'épreuve de l'eau et la courbe thermique inscrite au lit des malades.

CHAPITRE DEUXIEME

LA REACTION SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE CHEZ LES CIRRHOTIQUES.

S'il est intéressant de suivre les variations sanguines du taux des acides gras dosés par la réaction sulfo-phosphovanillique au cours des ictères, il est non moins instructif de tirer les enseignements d'un travail portant sur un grand nombre de cirrhoses, sans jaunisse accidentelle.

Nous faisons état ici d'un riche matériel d'étude, puisque notre statistique comporte l'observation de 87 cirrhoses.

Nous les avons réparties en trois catégories.

Cirrhoses atrophiques.

Cirrhoses hypertrophiques.

Cirrhoses biliaires et maladie de Hanot.

A. LES LIPIDES SANGUINS CHEZ LES CIRRHOTIQUES.

I. — LES CIRRHOSES ATROPHIQUES

11 cas observés nous ont amené à pratiquer 15 examens. Le tableau suivant se dégage de leur étude d'ensemble.

Moins de 5 unités S. P. V. : 7.

De 5 à 7 unités S. P. V.: 5.

De 7 à 10 unités S. P. V.: 3.

Au-dessus de 10 unités S. P. V.: 0.

Au total, on trouve 12 fois sur 15 des chiffres inférieurs au taux normal. La plupart de ces examens ont porté sur des sujets dont l'état général était très médiocre et dont les poussées ascitiques nécessitaient des ponctions fréquentes: remarquons, à ce propos, qu'avant et après la ponction de l'ascite (1 heure avant et 24 heures après) le taux des lipides était sensiblement le même dans le sang. L'évolution se fit vers la mort dans la majorité des cas, ce qui nous permit de vérifier un diagnostic déjà précisé par la clinique.

Les chiffres allaient de pair avec un cholestérol bas: moins de 1 gr. 20 dans 10 cas sur 15 sans qu'il y eut une corrélation étroite entre les deux formes de lipides. Le taux de la bilirubine oscillait entre 0,016 limite physiologique et 0,12 chez un sujet déjà subictérique avec une cholestémie voisine de 0.

Il n'est pas sans intérêt de faire des examens répétés au cours de ces cirrhoses. C'est ainsi que l'observation n° 122 nous fournit l'exemple d'une cirrhose sensiblement stabilisée aux deux phases de l'examen. Elle

concerne un sujet dont l'état général est relativement satisfaisant; nous notons chez lui les chiffres respectifs de 4,37 et 5,5 à trois mois d'intervalle; l'observation n° 613 concerne, au contraire, un sujet qui s'achemina vers une déchéance progressive. Successivement on note:

Le 26-1-40: 8,75

Le 16-4-40: 3,75

Le 30-4-40: 3,5 quelques jours avant la mort.

L'observation n° 683 concerne un sujet dont la cirrhose atrophique était évidente et chez lequel on notait un taux de lipides à 5,50; un mois plus tard, alors que son état s'aggravait, ce chiffre s'abaissait à 3,5 laissant prévoir la mort prochaine.

S'il paraît intéressant de faire état de ces faits: baisse des lipides S. P. V., signe fâcheux; élévation, signe favorable, soulignons que l'on doit surtout tenir compte des examens biologiques répétés. C'est la courbe descendante ou ascendante des lipides qui doit contribuer à établir le pronostic.

II. — LES CIRRHOSSES HYPERTROPHIQUES

Soixante-treize examens pratiqués au cours de cirrhoses hypertrophiques ascitiques fournissent les résultats qui suivent:

Moins de 5 unités S. P. V.: 20.

De 5 à 7 unités S. P. V.: 16.

De 7 à 10 unités S. P. V.: 24.

De 10 à 12,5 unités S. P. V.: 12.

De 12,5 à 20 unités S. P. V.: 1.

Que peut-on conclure de cette graduation à la première lecture ? Tout d'abord que, dans l'ensemble, les

chiffres sont plus élevés que dans le groupe précédent: ils avoisinent la normale; il n'est pas dans nos desseins de détailler chacune de ces observations cliniques, mais nous croyons du moins pouvoir les ranger en deux catégories.

Certaines concernent des malades dont l'état général est grave ou subit momentanément une aggravation; plusieurs d'entre eux sont même arrivés à la phase ultime de l'évolution. Les autres concernent des sujets dont l'état général est satisfaisant.

— 23 sujets appartiennent à la première catégorie: le pronostic clinique est sévère. Ils nous ont donné les chiffres suivants:

Au-dessous de 5 unités: 17 cas.

De 5 à 7 unités: 1 cas.

De 7 à 10 unités: 4 cas.

De 10 à 12,5 unités: 1 cas

soit une très grande majorité de taux très faibles : 18 fois sur 23 les chiffres sont inférieurs aux chiffres normaux.

— 48 se classent dans la deuxième catégorie: le pronostic est favorable.

Moins de 5 unités: 2 cas.

De 5 à 7 unités : 16 cas.

De 7 à 10 unités: 19 cas.

De 10 à 12,5 unités: 11 cas.

Au-dessus de 12,5 unités: 1 cas.

soit 37 fois sur 48 des chiffres voisinant le taux physiologique.

Il n'est pas moins intéressant de suivre le passage d'une catégorie à l'autre chez un même malade.

L'observation 91 est celle d'une cirrhose ascitique hypertrophique dont l'aggravation biologique va de

pair avec l'apparition de la somnolence et des signes avant-coureurs du coma: en quelques jours le taux des lipides s'abaisse de 5,5 à 3,12.

Inversement, dans l'observation n° 129, leur élévation de 4,37 à 8.75 coïncide avec une amélioration très sensible de l'état général. *La réaction sulfo-phospho-vanillique, beaucoup plus simple dans sa technique que la réaction de Libermann-Grigaut, supplée fort heureusement aux enseignements de la cholestérolémie et confirme les règles de pronostic que CHABROL et Jean SALLET ont bien mises en lumière.*

III. — CIRRHOSSES BILIAIRES ET MALADIE DE HANOT

Trois cirrroses hypertroniques ictériques d'allure chronique et d'origine indéterminée nous ont donné les chiffres de 11, 17,5, 11 et 17,5 unités S. P. V., nettement supérieurs à ceux que l'on observe durant l'évolution des autres scléroses de la glande hépatique. La bilirubine oscillait entre 0.10 et 0.66: la cholestémie était comprise entre 32 et 88 milligrammes le chiffre de cholestérol s'avérait inférieur à 1.85 dans 3 cas sur 4.

Ce sont des résultats plus curieux que nous a donnés un syndrome assez voisin de la maladie de Hanot, affection sur la nature de laquelle on discute encore et que l'on rencontre de loin en loin dans nos services hospitaliers. Il s'agissait d'un homme de 32 ans, présentant depuis deux années un ictère cholurique intermittent sans décoloration des matières; dès le premier examen nous notâmes une hypertrophie hépatique importante, puisque le foie atteignait une hauteur de 22 cm. : sa consistance était manifestement accrue; la rate était perceptible sur 12 centimètres mais non palpable; nous pûmes observer ce malade au cours d'une poussée de jaunisse pendant plusieurs semaines.

Son sérum était lacecent et il donnait le cholémo-gramme suivant:

	Taux de lipides S.P.V.	Cholestérol	Lipides Laudat.	Acide cholélique
15 mars	80	7,50	68,25	114 mgr.
15 avril	65	5	65	90 mgr.

Ce sont là les chiffres de lipides S. P. V. les plus élevés que nous ayons jamais rencontrés; nous avons fait doser le cholestérol sous ses deux formes libre et esthérifié: le cholestérol esthérifié se chiffrait par 5,76, le cholestérol libre par 1,81, soit un rapport de 76 % pour qui compare le cholestérol estérifié au cholestérol total.

B. LES LIPIDES DE LA BILE DANS LES CIRRHOSSES

C'est un aspect biologique, sensiblement identique à celui des ictères chez les cirrhotiques qu'offre l'étude des acides gras non saturés de la bile au cours des cirrhoses atrophiques du foie et des hépatites dégénératives sans jaunisse.

Certes, dans l'ensemble, le taux des lipides dosés dans la bile de ces sujets, dépasse légèrement les quantités très faibles que l'on note durant l'évolution d'un ictère cirrhotique, mais il est loin d'atteindre un taux voisin de la normale.

Remarquons également que si les chiffres de lipides biliaires recueillis par tubage sont extrêmement bas, ils sont nettement plus élevés dans les quelques centicubes de bile vésiculaire, que l'on recueille à l'autopsie de semblables sujets.

Enfin, une troisième remarque s'impose: au cours des cirrhoses hypertrophiques évoluant vers la guéri-

son, les lipides biliaires sont en quantité appréciables; l'élévation de leur taux constitue un élément de pronostic favorable. La réaction sulfo-phospho-vanillique nous a donné les chiffres de 11 à 17 unités chez des malades dont la diurèse avoisinait deux litres; l'absence de fièvre, la diminution de l'ascite laissaient présager le retour à une amélioration aussi bien anatomique que clinique. Voici à cet égard quelques résultats:

		Réaction S. P. & V.	Cholestérol	Sels	Pigments
N° 1094					
Cirrhose atrophique. Mauvais état général. Ponction de 20 litres tous les 15 jours.	Bile A :	traces	traces	1,6	1,64
	Bile B :	1,87	0,30	2,4	0,93
N° 1091					
Cirrhose anascitique. Gros foie avec subictère.	Sang :	6,25	1	traces	0,37
	Bile A :	1,75	0,3	1,6	0,40
	Bile B :	3,12	6,4	1,5	0,40
N° 1093					
Cirrhose avec diurèse abondante. Bon état général.	Bile A :	7,5	0,6	3,6	0,30
	Bile B :	11	0,9	4,8	0,75
N° 880					
Cirrhose hypertrophique. Bonne diurèse. Bon état général.	Bile A :	7,5	0,75	0,8	
	Bile B :	8,25	0,88	1	

Ainsi dans les cirrhoses, l'étude comparative des lipides sanguins et des lipides biliaires constitue un test digne d'être retenu pour qui veut porter un pronostic: l'abaissement des lipides aux deux pôles de la cellule

hépatique est le témoin de la gravité de l'atteinte parenchymateuse et ce test mérite de prendre rang à côté des autres épreuves fonctionnelles proposées jusqu'ici.

*
**

Tels sont les résultats d'ensemble donnés par la réaction sulfo-phospho-vanillique au cours des cirrhoses: ils sont essentiellement variables selon le type de la cirrhose; ils constituent un test précieux pour étayer le diagnostic et le pronostic de la maladie.

C. ETUDE DES LIPIDES DANS LES EXSUDATS ET LES TRANSSUDATS CIRRHOTIQUES

Il nous a paru intéressant d'étudier la réaction S. P. V. dans les liquides d'épanchement qui sont monnaie courante chez les cirrhotiques et d'en apprécier les variations en fonction des divers principes protidiques, minéraux et graisseux.

Il n'est pas dans notre intention de discuter ici la genèse de ces exsudats et d'opposer l'un à l'autre le facteur mécanique et le facteur humoral; nous n'ignorons pas la complexité d'un problème qui met en jeu bien des perturbations viscérales et endocriniennes. Notons toutefois que nous n'avons pas constaté de va-

Cholestérol
riations de rapport $\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides S. P. V.}}$ susceptibles d'être invoqués comme facteur déterminant de l'épanchement. Le rapport ne nous a pas semblé caractéristique de l'œdème comme MAYER et SCHAEFFER ont essayé de l'établir, lorsqu'ils ont étudié le pouvoir d'hydratation tissulaire et le coefficient lipocytyque des tissus.

a) *Liquides d'œdème.*

Le taux des acides gras fut très bas dans tous nos examens, si l'on excepte le cas d'une tuberculose péritonéale où l'on put noter 1,5 unité S. P. V. dans le liquide d'œdème. Le taux de la cholestérine, étudiée parallèlement, était minime; il n'excéda jamais 0,10 tandis que les chiffres des protides dosés étaient proches de ceux du sérum.

TENEUR EN ACIDES GRAS
EXPRIMES PAR LA REACTION S. P. V.
DE DIFFERENTS LIQUIDES D'EPANCHEMENT

Diagnostic	Chiffres moyens pour 1.000 cc.	Chiffres extrêmes pour 1.000 cc.
Ascite cirrhotique	2,5	0,5 — 4,37
Ascite néoplasique	1,9	1,8 — 3,75
Pleurésie sérofibrineuse .	7,5	6,25 — 8,75
Epanchements pleuraux des cirrhotiques et des cardiorénaux A.....	2,5	2,18 — 3,12

b) *Liquides d'épanchement séreux.*

Les chiffres trouvés sont dans ce cas, sensiblement supérieurs aux taux précédents, mais encore inférieurs à ceux du sérum sanguin. Au cours des cirrhoses nous avons noté un taux moyen de 2,5 unités et des chiffres voisins de 1,9 dans les ascites d'origine néoplasique.

Signalons que l'examen des liquides d'épanchements pleuraux survenus chez des cardio-rénaux et des cirrhotiques nous a donné des chiffres voisins de ceux de l'ascite, tandis que dans deux cas de pleurésie séro-

fibrineuse avec liquide à formule d'exsudat (plus de 38 gr. de protéines; nous adoptons les chiffres de MOSNY, JAVAL et DUMONT) nous avons colligé les chiffres de 6,25 et 8,75 S. P. V.

Rapprochons ces faits de ceux que signalèrent FERRE, MAURICE et DEFAYE en montrant que le taux de la cholestérine des liquides d'épanchement était en rapport direct avec leur valeur inflammatoire, mais remarquons que les taux d'acides gras et de cholestérol notés dans les ascites à types de transsudats n'étaient pas proportionnés aux taux des protides dosés dans ces mêmes liquides.

CHAPITRE TROISIEME

L'ESTERIFICATION DU CHOLESTEROL PAR LES LIPIDES DE LA REACTION SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE

Dans ce travail, où nous nous sommes assignés l'étude des lipides mesurés par la réaction de CHABROL et CHARONNAT, nous n'avons pas l'intention d'envisager dans son ensemble la question si complexe de l'estérification du cholestérol. Cependant, tenant compte des différents résultats que nous avons reproduits dans les pages qui précèdent, nous pouvons, au terme de cet exposé, apporter quelques documents nouveaux dans un problème sujet aux controverses.

A. DONNEES CLASSIQUES SUR L'ESTERIFICATION DU CHOLESTEROL

C'est à THANNAUSER et SCHABER, en 1926, que revient le mérite d'avoir rapporté les premiers faits cliniques touchant à la fonction d'estérification du foie. Certes, huit années auparavant, FEIGL avait noté la déficience de la glande hépatique dans la synthèse du cholestérol, mais il ne lui avait attaché qu'une faible importance. De l'ensemble des publications de THANNAUSER et SCHABER se dégagent les notions suivantes :

le rapport d'estérification $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ subit

de grande modifications chez les hépatiques: plus la glande hépatique est atteinte, plus le rapport s'abaisse; THANNHAUSER et SCHABER notent les taux extrêmes de 0 %, 5 %, 12 % et 37 %; le rapport n'est pas modifié, par contre, dans les affections qui ne portent pas atteinte du parenchyme du foie, telles les néphrites, l'urémie, l'hypertension artérielle, affections dans lesquelles les auteurs signalent comme abaissements extrêmes les taux de 30 %, 50 % et 60 %.

De tels faits ne pouvaient qu'orienter les cliniciens vers une nouvelle épreuve d'exploration hépatique : les travaux se sont alors multipliés. ADLER et LEMMEL, l'année suivante, ont confirmé les premiers résultats : les esters du cholestérol s'abaissent dans l'atrophie jaune aiguë et subaiguë; ils restent sensiblement normaux dans la cirrhose; ils s'abaissent dans les ictères communs et dans certains ictères mécaniques par suite de l'existence d'une hépatite cholostatique : à la suite de ces faits, nombre d'auteurs retinrent la valeur diagnostique et pronostique du rapport d'estérification du cholestérol.

Cependant PETRINOWSKI fait valoir la diminution du cholestérol estérifié dans les ictères catarrhaux, fait confirmé, peu après, par GEBHARDT.

Des observations fort intéressantes ont été rapportées par EPSTEIN en 1931, concernant des affections aiguës allant de la forme bilieuse de la pneumonie jusqu'à l'atrophie jaune aiguë: nous y trouvons signalée, une fois de plus, la diminution des esters, parallèle à l'atteinte de la glande hépatique; l'auteur insiste sur la nécessité de dosages répétés, précaution que REUBEN (1935) a soulignée avec vigueur. Plus récemment BOYD et CONNEL constatent, en même temps

qu'une lipopénie, une diminution des esters du cholestérol dans diverses affections hépatiques : ictère par hépatite, cirrhose, ictère catarrhal, ictère toxique.

En France, Guy LAROCHE, GRIGAUT et COSTES (1934) ont étudié l'estérification dans treize cas de cirrhoses: dix fois le rapport fut normal ou très légèrement abaissé; il s'abassa dans les ictères et tout particulièrement dans les ictères graves, sans qu'il y eût de proportionnalité entre la diminution des esters cholestéroliques et l'intensité de la jaunisse; le quotient peut se modifier chez les sujets dont le foie a subi l'action de la radiothérapie et c'est pour les auteurs un puissant argument en faveur du siège hépatique de l'estérification. FIESSINGER et MARIAN GORSKI ont rapporté en 1939 la statistique suivante: dans six cas de cirrhoses communes, comprenant des cirrhoses annulaires et des cirrhoses graisseuses, le rapport d'estérification a oscillé entre 0,52 et 0,60 avec un taux de cholestérol estérifié compris entre 0,72 et 1,25; c'est seulement dans les cas de décompensation massive qu'une rupture de l'équilibre peut être notée: tel fut le cas d'un ictère grave survenu au cours d'une cirrhose, où le rapport ne dépassa pas le taux de 0,24. A la période terminale des cancers hépatiques, l'insuffisance de l'estérification est non moins appréciable; enfin dans les hépatites phosphorées subaiguës, FIESSINGER et GORSKI ont pu noter un abaissement important du cholestérol estérifié et du rapport d'estérification.

Tels sont les résultats cliniques: que peut-on conclure de ce coefficient d'estérification ?

S'agit-il d'un test précis, peut-on lui accorder une valeur diagnostique, pronostique ? C'est ce que pensent ADLER et LEMMEL et bien d'autres auteurs, alors que LAROCHE, GRIGAUT, COSTES et certains observateurs étrangers discutent son crédit.

L'interprétation du phénomène est non moins délicate. Le cholestérol estérifié faisant défaut dans la bile, THANNHAUSER a mis en cause une estérase qui diminuerait en cas d'atteinte parenchymateuse: estérase hépatique pour les uns (SCHULZ, KONDO), estérase biliaire pour les autres. A la vérité, si la déficience des ferments de synthèse peut expliquer la baisse des esters cholestéroliques, il faut également faire entrer en ligne de compte la déficience en matériaux d'apport, notamment la carence des acides gras non saturés voisins de l'acide oléique.

Tout en attribuant ainsi au parenchyme hépatique la place prépondérante dans le métabolisme de l'estérification du cholestérol, il convient de ne pas négliger d'autres interventions possibles: la formation d'esters dans la paroi intestinale a été défendu par FROHLICH et SULLIMANN; le rôle des glandes endocrines a été invoqué par THADDEA et FASSHAUER, DIDRY et STARKENSTEIN.

B. LES ENSEIGNEMENTS DE LA REACTION *SULFO-VANILLIQUE DANS LE PROBLEME DE L'ESTERIFICATION.*

Ce ne sont pas les travaux qui ont trait au métabolisme de l'acide cholalique et à son excrétion par la bile qui peuvent éclairer le problème de l'estérification du cholestérol. La thèse de CACHIN a montré qu'il y avait parallélisme et non balancement entre l'excrétion biliaire de ces deux corps. Nous croyons, par contre, que l'on peut rapprocher le cholestérol et les acides gras dosés par la réaction sulfo-phospho-vanillique pour envisager à leur lumière le mécanisme de l'estérification.

Nous avons pu constater, après WACKER et THAN-NHAUSER, que le cholestérol existait uniquement sous la forme libre en territoire biliaire. Il faut donc admettre que l'estérification s'effectue en amont de la glande hépatique. BURGER a tiré argument du défaut d'estérification qui accompagne les lésions hépatiques profondes pour incriminer une absorption difficile et insuffisante des matières grasses, un manque de bile dans l'intestin et peut-être aussi, chez certains sujets un facteur pancréatique.

Nous croyons que l'on doit avant tout considérer *la déficience du matériel d'estérification*. Or, quel est le matériel nécessaire à l'estérification du cholestérol ? N'est-ce pas précisément l'acide oléique et l'ensemble des acides gras non saturés que révèle la réaction de CHABROL et CHARONNAT ? Dans cette hypothèse il est intéressant de rechercher, pour chaque catégorie d'affections hépatiques, le rapport qui peut exister entre l'estérification du cholestérol et la teneur en acides gras non saturés des milieux sanguins et biliaires.

S'il est deux syndromes où tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître l'insuffisance d'estérification, ce sont bien la cirrhose avec hépatite dégénérative et l'ictère des cirrhotiques. Le taux du cholestérol estérifié est sensiblement normal dans une cirrhose dont les lésions sont stabilisées; *il s'abaisse dans des proportions considérables lorsque cette cirrhose subit une poussée dégénérative*; or, c'est précisément dans les cirrhoses aggravées et tout particulièrement dans la cirrhose aggravée avec ictère, que nous avons noté l'abaissement extrême des acides gras non saturés en territoire sanguin, voire leur disparition dans la bile.

Observation n° 890

Ictère chez un cirrhotique:

	Acides gras en unités U.P.V.	Cholestérol total	Cholestérol estherifié	Cholestérol libre
Sang :	3,75	1,35	0,45	0,90
Bile A :	0	0,144	non dosable	0,14

Ictère chez un cirrhotique:

	Acides gras	Cholestérol	
Sang :	4,07	2,03	} 0,64 rapport d'esthérification 1,39 29 %
Bile :	0	0,25	

Ne faut-il pas chercher dans cet abaissement des acides gras non saturés l'une des raisons de l'estérification insuffisante ? Mais il ne suffit pas de transporter le problème sur un autre plan; il faut encore expliquer pourquoi le taux des acides gras est si minime et c'est ici qu'il convient peut-être de faire intervenir, à côté de la carence d'ingestion, les carences par insuffisance de digestion et d'absorption cellulaires, sur lesquelles a justement insisté notre maître CH. RICHET fils.

Nous avons pu faire des constatations analogues *en étudiant les ictères graves*: ici encore l'abaissement de l'estérification marche de pair avec l'abaissement des acides gras biliaires et sanguins.

La contre-partie de notre hypothèse est vérifiée lorsqu'on étudie *l'ictère par rétention*. Dans ce syndrome on n'observe pas de modification du rapport d'estérification; le taux d'acides gras est très suffisant ainsi qu'en témoignent nos examens de sang et de bile. Si le taux du cholestérol sanguin est accru, le taux des acides gras est élevé lui aussi en amont du foie et le rapport d'estérification n'est pas modifié, le cholestérol en excès trouvant toujours une assez grande quantité d'acides gras pour l'estérifier.

Entre ces faits extrêmes, s'inscrit *l'ictère infectieux bénin*: les auteurs ne sont pas d'accord sur la fréquence des troubles de l'estérification durant ce syndrome et nous manquons nous-mêmes de documents personnels à leur sujet; rappelons seulement que nous avons noté des réactions S. P. V. normales et parfois basses à l'apogée de l'ictère épidémique, fait qui n'est point pour surprendre dans une maladie générale ou les troubles tissulaires peuvent expliquer d'importantes perturbations dans le métabolisme du chlore et dans celui des hydrates de carbone. L'épreuve du galactose positive au début de l'infection ictérogène, la crise polyurique remarquable de sa terminaison nous montrent que tout ne doit pas être rapporté à la glande hépatique chez ces malades qui fixent notre attention par leur jaunisse.

Résumons-nous en constatant que dans le problème de l'estérification du cholestérol, il convient de faire intervenir un facteur trop négligé peut-être : le matériel d'estérification. Tout ne se ramène pas au rôle d'une estérase plus ou moins hypothétique; tout n'est point résolu par l'intervention d'un parenchyme hépatique, qui fonctionne en harmonie avec le tissu interstitiel et les glandes endocrines, sous le contrôle du système nerveux végétatif.

CHAPITRE QUATRIEME

LES LIPIDES DE LA REACTION SULFO-PHOSPHO-VANILLIQUE DANS LES CHOLERESES EXPERIMENTALES

Nous aurions voulu compléter cette étude, consacrée à la réaction sulfo-phospho-vanillique, par des recherches expérimentales où nous aurions fait varier le métabolisme des lipides qui sont soumis à son dosage.

Cette expérimentation n'a pas été facilitée par les circonstances. Nous avons noté chez l'homme les effets du jeûne et de l'alimentation, l'influence de la splénectomie; nous avons étudié chez le chien l'excrétion des lipides sous l'influence de divers cholérétiques.

Dans ce but, nous avons utilisé la technique des fistules cholédociennes temporaires, associées à la cholécystectomie sur l'animal chloralosé: nous avons recueilli la bile de demi-heure en demi-heure, après avoir injecté par voie veineuse ou duodénale la substance cholérétique que nous voulions éprouver.

Nous nous sommes adressés tout d'abord aux constituants de la bile.

1. ACIDE CHOLALIQUE ET SES DERIVES.

Les propriétés cholérétiques de l'acide cholalique sont aujourd'hui justement classiques: ce corps et ses dérivés constituent un précieux adjuvant thérapeutique dans nombre d'affections hépato-biliaires. Voici les variations que l'on note dans la bile après injection chez le chien par voie veineuse de 1 gr. 50 de déhydrocholate de soude.

Observation n° 314.

N° de l'échantillon	Vol. de la bile excrétée p. $\frac{1}{3}$ h.	Acides gras unités S.P.V.	Cholestérol unités L.G.	Ac. Cholalique mgr. ‰
1 et 2	0 cc. 5	31,25	0,22	32
Intraveineuse de 1 gr. 50 de déhydrocholate de soude.				
3	7 cc.	17,5	0,33	28
4	10 cc.	31,25	0,27	18
5	10 cc.	31,25	0,25	18

Comme on le voit, le déhydrocholate de soude provoque une cholérèse des plus nettes: celle-ci s'accompagne d'une élimination importante de lipides; si le pourcentage de concentration sous lequel sont rejetés ces lipides ne s'est guère modifié, par contre leur élimination absolue par demi-heure est passée à un taux environ vingt fois plus élevée que pendant la période témoin.

Ce sont des résultats sensiblement analogues, quoique moins accusés, que fournit la même expérience sur deux autres chiens (nous ne rapportons qu'un tableau, l'autre étant superposable).

Observation n° 327.

N° de l'échantillon	Vol. de la bile excrétée p. $\frac{1}{2}$ h.	Acides gras unités S.P.V.	Cholestérol unités L.G.	Ac. Cholélique mgr. ‰
1	6 cc.	25	0,86	20
Injection veineuse de déhydrocholate de soude.				
2	6 cc.	27,5	1	18
3	14 cc.	27,5	0,88	16
4	30 cc.	27,5	0,49	6
5	14 cc.	27,5	0,39	6
Bile vésiculaire	4 cc.	27,5	2,5	44

Notons que dans toutes ces expériences, où le débit de la bile s'est considérablement élevé et où les éliminations des différents principes biliaires a été massive, nous n'avons pas constaté de variations sanguines intéressant ces mêmes principes.

2. ACIDE OLEIQUE ET OLEATE DE SOUDE.

C'est à la voie veineuse que nous avons eu recours pour étudier les effets cholérétiques de l'acide oléique: nous avons obtenu des cholérèses franches et bien que le débit fût accru en des proportions appréciables, les lipides ont gardé, une fois de plus, une concentration sensiblement normale; leur excrétion totale fut, de ce fait, très élevée. Cette remarque s'applique aussi bien au cholestérol qu'aux acides gras de la réaction S. P. V. Pour étudier les effets de l'oléate de soude, nous avons utilisé la voie duodénale: sur le chien chloralosé nous fîmes pénétrer par une sonde d'Einhorn 1 gr. 50 d'oléate de soude, dilué au préa-

lable dans 80 cc. d'huile: avec cette technique nous n'avons observé aucune modification dans la concentration des lipides biliaires et sanguins, tout au moins dans les heures immédiates qui suivirent l'ingestion.

3. *ATOPHAN.*

Après avoir utilisé les différents principes biliaires, nous avons éprouvé le cholérétique le plus démonstratif de la série aromatique: l'atophan. Son action indiquée pour la première fois par BRUGHS et HORSTER a été étudiée en France dans ses détails par CHABROL et ses collaborateurs.

La cholérèse de l'atophan nous a donné des résultats en tout point comparables à ceux que permet d'obtenir l'acide cholalique. Après avoir injecté par voie veineuse, chez le chien chloralosé, 1 gr. 50 d'atophan, nous avons obtenu une importante augmentation du débit hydrique dans la demi-heure qui suivit l'injection: le volume biliaire passa de 2 cc. 5 à 12 cc. Pareil débit hydrique s'accompagna d'une évacuation massive des lipides S. P. V. et ici encore, alors que le débit hydrique subissait un accroissement passant de 1 à 5, ce fut toujours sous une concentration sensiblement constante que furent éliminés les lipides S. P. V.

En conclusion de ces recherches expérimentales trop sommaires, nous nous en excusons, nous pouvons reconnaître que l'excrétion des lipides S. P. V. par la bile s'effectue à une concentration sensiblement constante, quel que soit le volume du liquide qui leur sert de véhicule, et nous pouvons constater que l'acide cholalique obéit à une loi assez différente, puisque sa concentration est en raison inverse du débit hydrique.

CONCLUSIONS

La réaction sulfo-phospho-vanillique de CHABROL et CHARONNAT est un procédé colorimétrique simple et rapide, qui permet de doser les acides gras non saturés (oléique et linoléique)¹ et le cholestérol estérifié. Sa spécificité est assez étroite: elle est négative *in vivo* dans la bile durant la première semaine du jeûne lors du drainage de la cholécystostomie, alors que dans ce même milieu les données comparatives du Libermann-Grigaut et de la digitonine laissent entrevoir une quantité appréciable de cholestérol libre; elle est négative *in vitro* en présence de l'acide cholalique et de l'acide déhydrocholique.

A l'état physiologique, le sérum sanguin renferme 5 à 8 unités S. P. V. et la bile duodénale, recueillie par tubage, 20 à 30 unités S. P. V., alors que le Libermann-Grigaut donne comparativement avec le même étalon colorimétrique 1,60 et 0,40 unités.

Trois facteurs dominants sont susceptibles de modifier la réaction S. P. V.: l'alimentation, l'obstruction cholédocienne, l'activité fonctionnelle du foie.

L'influence de l'alimentation ne se traduit pas immédiatement en territoire sanguin. Ce n'est pas en quelques heures que l'on peut provoquer chez un sujet à jeûn une épreuve d'hyperlipémie provoquée. Par contre, sous le double effet du jeûne opératoire et du drainage chirurgical de la cholécystostomie qui entraîne la rupture du cycle entéro-hépatique, on assiste ra-

pidement à la disparition complète de la réaction S.P. V. dans la bile: celle-ci renaît au bout d'une semaine dans les cas favorables, d'autant plus intense qu'elle coïncide avec la reprise précoce de l'alimentation.

Au cours des ictères par obstruction, nous observons un accroissement fort remarquable des acides gras et des lipides que met en évidence la réaction sulfo-phospho-vanillique. La vésicule biliaire distendue peut en renfermer 75 et exceptionnellement 218 unités; le sérum sanguin 35 à 40 unités.

C'est un tout autre aspect biologique qui ressort de l'étude des acides gras *au cours des cirrhoses atrophiques du foie et des hépatites dégénératives* avec ou sans ictère. La régression du test S. P. V. marche alors de pair avec la chute du cholestérol et se manifeste comme cette dernière en amont et en aval de la cellule du foie. C'est sans doute parce que les acides gras sont en régression que l'on note dans le sang de ces malades la disparition des esters cholestéroliques entraînant l'abaissement du rapport
$$\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$$

Il en va tout autrement au cours des cirrhoses hypertrophiques et des hépatites évoluant vers la guérison, ou traduisant une hyperhépatie. Dans une curieuse observation d'hépatomégalie avec ictère qui s'apparentait à la maladie de Hanot et à la maladie de Gierke, nous avons noté le chiffre exceptionnel de 75 à 80 unités S. P. V. en regard d'une cholestérolémie de 7 à 8 % et d'une glycémie inférieure au taux physiologique.

C'est en tenant compte de ces trois facteurs plus ou moins intriqués, la qualité de l'alimentation, le degré de la rétention biliaire, l'activité variable du foie que nous pouvons comprendre les *particularités cliniques* de la réaction S. P. V.:

— son taux est faible dans les espèces animales dont le régime est exclusivement herbivore; il s'élève toutes les fois que les graisses prennent une place prépondérante dans l'alimentation.

— nous l'observons anormalement accru dans la maladies de la nutrition qui troublent le métabolisme des graisses: au cours de la grossesse, dans certains diabètes graves, dans certaines formes de néphrite avec albuminurie, au cours de la lithiase biliaire, chez les sujets gros mangeurs; elle peut alors prendre place aux côtés du cholestérol et de l'acide cholalique pour fournir au clinicien un nouveau test biologique.

— *Appliquée à l'étude des ictères francs, la réaction S. P. V. nous semble présenter un réel intérêt pour le clinicien en lui fournissant un nouvel élément de mesure dans une confrontation biologique très souvent délicate. Elle permet d'établir les cholémogrammes suivants:*

a) *Au cours des grands ictères par obstruction du canal cholédoque, nous observons un syndrome où figurent conjointement les plus fortes cholémies pigmentaires et salines, les plus fortes cholestérinémies, les plus fortes lipémies que nous ayons rencontrées en clinique. Il convient de noter que dans la lithiase ictérigène, l'élévation des lipides sanguins exprimés par la réaction S. P. V. est beaucoup plus constante que la cholestérolémie.*

b) *L'ictère catarrhal et l'ictère infectieux, qui se rapprochent de l'ictère du cancer pancréatique par le taux élevé de l'acide cholalique renfermé dans le sérum sanguin, se reconnaissent à ces traits distinctifs: le moindre degré de cholémie pigmentaire, l'inconstance de l'hypercholestérinémie et la moyenne intensité de la réaction S. P. V.*

c) *La spirochétose ictérigène a une physionomie*

biologique très particulière, en raison du contraste qu'elle réalise entre sa forte cholémie pigmentaire et sa forte réaction S. P. V. d'une part, sa cholestérolémie et sa cholalémie normales ou modérément augmentées d'autre part.

d) *Les hépatites ictérigènes*, tendant vers l'ictère grave, se reconnaissent à l'atténuation progressive et généralement parallèle de trois éléments: l'acide cholalique, la cholestérine et la réaction S. P. V. du sang, chute d'autant plus significative que, chez les mêmes malades, la cholémie pigmentaire est importante et stable dans les jours immédiats qui précèdent la mort.

Comme on le voit, entre toutes ses nuances, la réaction S. P. V. mérite d'entrer en ligne de compte; elle n'est pas la moins précieuse pour qui veut établir une différenciation.

Vu:
Le Doyen,
BAUDOUIN

Vu:
Le Président de Thèse,
TROISIÈRE

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

Nous mentionnons ici les ouvrages que nous avons consultés pour étudier dans son ensemble la fonction graisseuse du foie.

ADLER et LEMMEL. — Cholesterin und Cholesterin-Esther im Blute Leberkranken. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. 158, p. 173, 1927-1928).

AGRIFOLIO et CANAVERO. — Riserva alcalina, calcie, grassi dopo derivazione completa della bile. (*Arch. Ital. chir.*, p. 594, août 1934).

BERLIN-JITZ. — Die Ausscheid. der Ketonkoerper bei Leberinsuff. (*In rapport GLAESSNER*, Congrès international de Vichy, 1937).

BEST (Ch.) et CAMPBELL (J.). — Anterior pituitary extracts and liver fat. (*J. physiol.* t. 86, p. 190, fév. 1936).

— *J. Physiol.*, t. 92, p. 91, fév. 1938.

BEUMER. — Zur Kenntniss. der Cholesterinstoffwechsels. (*Klin. Woch.* p. 1749, 10 sept. 1927).

BINET, VERNE (J.) et PARROT (J.-L.). — La stéatose pulmonaire: étude expérimentale. (*Ann. d'an. path. et d'an. médico-chirurg.*, p. 867, t. 15, 1938).

BINET, BARGETON, BURSTEIN, JAULMES et MARQUIS. — La physiologie du poumon isolé. (*Doin*, 1939).

- BORGATTI. — La signification biologique de la cholestérine. (*Il. Policlinico*, p. 477, 1^{er} oct. 1925).
- BOYD (E.-M.). — The lipemia of pregnancy. (*Jl. of clin. invest.*, t. 13, p. 347, 1934).
- The relation of lipid composition to physiological activity in the ovaries of pregnant and pseudopregnant rabbits. (*Jl. of biol. chem.*, t. 108, p. 607, 1934).
- The lipopemia of fever. (*Canad. med. Ass. Jl.*, t. 32, p. 500, 1935).
- BOYD (E.-M.) et FORD CONNELL. — Lipopemia associated with cholesterol « estersturz » in parenchymatous hepatic disease. (*Arch. of int. Med.*, t. 61, p. 755, 1938).
- BRUGSCH et HORSTERS. — Cholereise und choleretica. (*Klin. Woch.*, p. 1538, 1923).
- BUDING. — Recherches sur la dégénérescence graisseuse du foie. (*Thèse Paris*, 1936).
- BURGER et BEUMER. — Zur Lipoïdemie des Blutes (*Berlin Klin. Woch.*, n° 3, 1913).
- BURGER et HABS. — Über die Veresterung des Serumcholesterin bei Leberkrankheiten. (*Klin. Woch.*, p. 2221, 19 nov. 1927).
- BURN (J.-H.) et LING (H.-W.). — Ketonuria in rats. (*Jl. phys.*, t. 69, p. XIX, mai 1930).
- CACHIN (Marcel). — Recherches comparatives sur l'excrétion biliaire du cholestérol et de l'acide cholalique. (*Thèse Paris* 1936).
- GALIFANO. — Über Fetts Aureoxydation bei der Fettleber. (*B. Z.*, p. 289, 1937).
- CARNOT et DEFLANDRE. — *In thèse JOMIER.*
- CASSANO. — Il ricambio intermedio dei grassi con partico-

lare riguardo agli epatopazienti. (*Arch. di path. e clin. medica*, t. 7, p. 441, 1928).

CHABROL. — Etudes cliniques et biologiques sur la pathologie du foie et des voies biliaires. (*Masson*, 1941).

CHABROL et CHARONNAT. — Une nouvelle réaction pour l'étude des lipides: l'oléidémie. (*Presse Médicale*, n° 96, 1^{er} décembre 1937).

CHABROL, CHARONNAT et BLANCHARD. — Le diagnostic biologique des ictères par la réaction sulfo-phosphovanillique. (*Presse Médicale*, 13 fév. 1940).

— Contribution à l'étude des acides gras et des lipides biliaires. (*Presse Médicale*, 16 avril 1941).

— Les acides gras et les lipides des voies biliaires à l'état normal et chez les sujets sans ictère. (*Soc. biol.*, 8 fév. 1941).

— Les acides gras et les lipides des ictériques au lendemain de la cholécystostomie. (*Soc. biol.*, 22 février 1941).

— Recherches comparatives sur le métabolisme biliaire des acides gras non saturés, du cholestérol et de l'acide cholalique. (*Soc. biol.*, 22 mars 1941).

CHABROL et SALLET. — Le pronostic lointain des cirrhoses du foie. (*B. et M. Soc. med. Hôp.*, p. 1311, 14 oct. 1936).

CHANUTING et LUDEWIG. — Influence of liver drainage on the blood lipids. (*Jl. of biol. chem.*, t. 114, 1936).

— The blood plasma cholesterol and phospholipid phosphores in rats, following partial hepatectomy and following ligation of the bile duct. (*Jl. of biol. chem.*, t. 115, 1936).

CLAUDIO CAMPANA. — La lipémie dans les affections hépa-

tiques. (*Policlínico*, t. XLIV, p. 369, 1^{er} août 1937).

CRANDALL et CHERRY. — Studies on the specificity and behaviour of blood and tissue lipases. (*Proc. Soc. exp. biol. and med.*, t. 28, p. 570, mars 1931).

DAVANZO. — *Deutsch. Zeitschr. Chirurg.*, t. 247, p. 622, 1936.

DEFLANDRE. — La fonction adipogénique du foie dans la série animale. (*Thèse Doct. ès sciences* 1903, Paris).

DIDRY. — Recherches expérimentales sur les rapports de la cholestérinémie avec l'activité des glandes génitales. (*Soc. biol.*, t. 114, p. 1080, 1933).

DROSDOFF. — Vergleichende chemische Analysen des Blutes des Venae portae und des Venae hepaticae. (*Zeitschr. physiol. chem.*, t. I, p. 233, 1877).

DRURY et Mc MASTER. — Rapports entre le foie et le métabolisme des graisses. (*Jl. of exp. med.*, t. XLIX, N° 5).

ELSNER et SHEPS, — Epreuves de résorption de la cholestérine et des graisses dans la cirrhose hépatique. (*Polska Gazeta Lekarska*, t. VII, n° 18, 29 août 1928).

ENDERLEIN, THANNHAUSER et JENNER. — Die Einwirkung der Leberextirpation bei Hunden auf der Cholesterinoffwechsel. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, t. 120, p. 16, 1927).

EPSTEIN. — The cholestérol partition of the blood plasma in parenchymatous diseases of the liver. (*Arch. of art. Med.*, p. 82, 1931).

— The cholesterol of the blood plasma in hepatic and biliary diseases. (*Arch. of int. Med.*, t. 50, p. 203, 1930).

- FEIGL. — Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophy. (*Bioch. Zeitsch.* t. 86, p. 1, 1918).
- FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET et GADJOS. — Contribution à l'étude des lipases du sérum. (*Annales de Méd.* N° 2, p. 101, juillet 1933).
- FIESSINGER et GORSKI. — Les esters du cholestérol dans l'insuffisance hépatique. (*Revue des maladies du foie*, p. 290, 1939).
- FLINT AUSTIN. — A new excretory function of the liver. (*Il amer. Med. Soc.*, oct. 1862).
- FRANK et MALCZINSKI. — In traité de physiologie ROGER et BINET.
- FROHLICHER et SULLMANN. — *Bioch. Zeitsch.*, p. 274, 1934.
- JOMIER. — Contribution à l'étude du foie digestif. (*Thèse Paris* 1905).
- GARDNER et GAINSBOROUGH. — Blood cholesterol studies in biliary and hepatic diseases. (*Quart. Il med.*, t. 23, p. 465, 1930).
- GERMAIN et BABIN. — Cholestérolémie et méningite tuberculeuse. (*B. et M. Soc. med. Hôp.*, p. 1203, 1937).
- GILBERT et JOMIER. — Sur la localisation de la graisse dans la cellule hépatique. (*Soc. biolog.*, 19 nov. 1904).
- GLAESSNER. — L'exploration fonctionnelle de l'insuffisance hépatique. (*Congrès intern. de Vichy*, 1937).
- GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérinémie. (*Thèse Paris* 1910).
- GRIGAUT et YOVANOWITCH. — L'équilibre lipio-iodé du sérum sanguin. (*Soc. de biol.*, t. n° 36, p. 1310).
- GRIMBERT et LAUDAT. — Dosage des lipides totaux dans

- le sérum sanguin. (*Jl. pharm. et chim.*, t. 9, p. 97, 1914).
- HAWKINS et WRIGHT. — Blood plasma cholesterol: fluctuation due to liver injury and bile obstruction. (*Jl. exp. med.*, p. 427, 1934).
- HIECK. — Über Cholesterinstoffwechsel. (*Zentralbl. f. Path. u. Path. Anat.*, t. 36, p. 212, 1925).
- HURLE. — *Zeitschr. f. phys. Chem.*, t. 21, 1885.
- KESTYUS et MARTIN. — Beiträge zum Fett und Lipoidstoffwechsel von Eckfistelhunden. (*Bioch. Zeit.* t. 289, p. 341, 1937).
- KISSEL. — Les variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques. (*Thèse Nancy*, 1934).
- KLINKERT. — *Biol. Klin. Woch.*, t. 18, p. 820, 1913.
- KONDO. — Zur Kenntniss des Essigätherextrakts des Organe und seines Verhaltens bei der Autolyse. (*Bioch. Zeitschr.*, t. 27, p. 436, 1910).
- LAROCHE, GRIGALT et COSTES. — Les variations des esters du cholestérol en pathologie. (*P. Médicale*, p. 1413, n° 73, 12 sept. 1934).
- LAUDAT. — Etude analytique des lipoides et des matières grasses du sérum sanguin, appliquées à la physiologie et à la pathologie. (*Thèse Ecole de Pharmacie*, Paris 1913).
- LEHMANN. — In CLAUDE BERNARD. *Physiologie Expérimentale*, t. 1, p. 146.
- LEIBES, LITVINITCH et ODINOW. — Zur Pathophysiologie des Fettstoffwechsels bei Leberkrankungen. (*Klin. Woch.*, t. XIV, p. 680, 11 mai, n° 19, 1935).
- LEMOYNE et BAILL. — La lipémie alimentaire dans quelques icterus. (*B. et M. Soc. med. Hôp.*, 23 déc. 1910).

LEMIERRE, BRULE, WEILL et LAUDAT. — L'examen chirurgical et ultramicroscopique du sang dans l'étude de l'absorption intestinale des graisses. Recherches chimiques et expérimentales sur le rôle du foie et du pancréas. (*B. et M. Soc. med. Hx.*, p. «2, 1913).

MAGENDIE. — *Jl. de Magendie*, p. 39, 1821.

MANERED W. COMLORT. — Sérum lipase: its diagnostic value. (*Amer. Jl. of digestive disease et nutrit.* t. 3, p. 817, 1936).

MANN (F.-C.). — Modified physiologic process following total removal of the liver. (*Jl A.M.A.*, t. 85, p. 1472, 1925).

MATHIVAT. — La fonction biliaire chez les icériques (*Thèse Paris*, 1939).

MORAIS SARMENTO et BRUNO DA COSTA. — Le rapport entre le cholestérol et ses esters dans les affections hépatiques. (*Soc. biol.*, p. 449, 1934).

NAKATSUKA et MITSUHIGA. — *In laudis CAMPANA. Pellinico*, 1937.

NICAUD, LAUDAT et GERBEAUX. — Spirochètose méningée avec léger subictère. Augmentation considérable de la lipidémie et du rapport $\frac{\text{lipides totaux}}{\text{cholestérol}}$ du sang. (*B. et M. Soc. med. Hx.*, 25 jan. 1937).

— Modification du taux des lipides et du rapport $\frac{\text{lipides totaux}}{\text{cholestérol}}$ du sang dans la spirochètose ictéro-hémorragique. (*Soc. biol.*, juillet 1937).

NICAUD, LAUDAT, GERBEAUX et PAILLAS. — Spirochètose ictéro-hémorragique d'origine hydrique. Augmentation considérable de la lipidémie. Modifi-

cation du rapport $\frac{\text{lipides totaux}}{\text{cholestérol}}$ du sang. (*B. et M. Soc. med. Hx.*, 4 déc. 1938).

NICAUD, LAUDAT et BRETON. — Etude du métabolisme des lipides dans les ictères bénins. Etude du métabolisme des lipides dans la spirochétose ictéro-hémorragique. (*B. et M. Soc. med. Hx.*, 11 oct. 1940).

NICOLONI ERVINO. — Recherches expérimentales sur les facteurs hépatiques dans les échanges des lipides. (*Bioch. Ter. Sper.* XXIV, t. 6, p. 225, 30 juin 1937).

PARTURIER, FAUQUE et MANCEAU. — Valeur de la teneur du sang en produits azotés et en lipides (cholestérol) pour l'appréciation de la valeur fonctionnelle du foie. (*Arch. med. app. digestif et foie*, t. 8, p. 213, 1933).

PETRINOWSKI. — *Le sang*, t. IV, p. 321, 1929.

POLICARD et NOEL. — *In traité de physiologie* ROGER et BINET.

REMOND-COLOMBES et TREGAUT. — Les variations de la cholestérine dans les altérations de la fonction hépatique. (*Soc. Biol.*, 12 juillet 1924).

REUBEN OTTENBERG. — Painless jaundice. (*The Jl. of the amer. méd. ass.*, p. 1681, 11 mai 1935).

RICHTER-QUITTNER. — Über die Verteilung des Cholesterins und seiner Ester. (*Wien Arch. f. inn. Med.*, I, 425, 1920).

ROGER et BINET. — *Traité de physiologie*: tome: Le foie.

ROGER, BINET et VERNE. — La lipodiérèse pulmonaire. (*Jl de phys. et de path. gén.*, t. 21, p. 463, 1923).

RONA et MICHAELIS. — Fermentuntersuchungsmethodes. (*J. Springer*, p. 119, 1931).

- RONA, PETOW et SCHREIBER. — Eine Methode für Untersuchung des Ferments. (*Klin. Woch.*, p. 2366, 1922).
- ROSENTHAL et LILLIE. — Functional and histologic studies of the effect of fat ingestion upon the normal and damaged liver. (*Am. Jl of phys.*, t. 97, p. 131, 1931).
- SCHULTZ. — Untersuchungen betreffend das Vorkommen eines Cholesterinspalts den Fermenten in Blut und Leber. (*Bioch. Zeitschr.*, t. 42, p. 255, 1912).
- SIMON. — Cité par Ch. RICHET in art. « Foie » de son dictionnaire de physiologie, t. VI, 3° fasc. 676.
- SIMONS. — Chininresistent Lipasen in Serum. (*Deutsch. med. Wöch.*, p. 506, 1923).
- SINCLAIR. — Fat metabolism in luck. (*An. rev. of bioch. Stanford univ. Calif.*
— *Stanford univ. press*, vol. 6, p. 245, 1937).
- SOKOLOV et NIGEARADZE. — La perméabilité du foie pour la cholestérine chez les sujets atteints de maladie de foie. (*In Encyclopédie médico-chirurgicale*).
- STARLING. — *Principles of human physiology*, 1930.
- STARKENSTEIN. — Zur Physiologie und Pharmokologie der Sterine. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, t. 182, p. 654, 1936).
- STERN et SUCHANKTE. — Über die klinische Bedeutung Cholesterins in der Galle und im Blutserum. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, t. 115, p. 221, 1926).
- SULLIVAN et FORSHAND. — Fat absorption: its value as an index of function of the liver. (*Arch. int. of med.*, t. 55, p. 834, 1935).
- THANNHAUSER et SCHABER. — Über die Beziehungen des gleichwichtigen Cholesterin und Cholesterines-

ther im Blut und Serum zur Leberfunktion. (*Klin. Woch.*, p. 252, 1926).

TAGLE et KURTH. — Beiträge zur Studium des chemische Zusammensetzung der normales und path. Leber und Blasengalle. (*Klin. Woch.*, p. 1795, 1937).

TERROINE. — Les lipides. Physiologie. (*Actualités scientifiques et industrielles*, déc. 1936, déc. 1937).

THADDEA et FASSHAUER. — Nebennierenrinde und Cholesterinstoffwechsel. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, t. 182, p. 477). 1936).

THIEBAUT. — Epreuves biologiques dans les ictères. (*Mas-son*, Paris 1932).

WELTMANN. — In rapport GLAESSNER, Congrès de Vichy 1937. (*Wien. Klin. Woch.*, p. 28, 1914).

ZORZOLI. — Cétonémie spontanée et provoquée comme test fonctionnel du foie. (*Policlinico. Roma*, t. XLII, p. 405, 1^{er} juil. 1935).

